

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Produtos naturais usados no tratamento da obesidade: mitos e realidade**

**Ana Patrícia Dias Flor**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Produtos naturais usados no tratamento da obesidade: mitos e realidade**

**Ana Patrícia Dias Flor**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Ana Margarida Madureira**

**2017**



## Resumo

A obesidade é uma doença que se caracteriza pelo aumento e acumulação anormal de massa gorda, levando ao aparecimento de outras alterações metabólicas, o que representa um risco para a saúde. O facto de a sua prevalência estar a aumentar na população ao longo dos anos, torna-a um problema de saúde pública, pelo que é importante a existência de políticas e programas de saúde que sensibilizem a sociedade para este problema grave. Tal implica principalmente alterações profundas nos estilos de vida, o que por ser difícil leva as pessoas a optarem por outro tipo de soluções, nomeadamente o consumo de produtos de venda livre, mais especificamente produtos de origem natural. Além disso, ainda existe a ideia de que o que é natural não apresenta riscos, o que não é verdade. Torna-se importante desmitificar os efeitos de algumas das espécies de plantas utilizadas nas formulações dos produtos naturais para perda de peso que se encontram à venda, uma vez que muitos deles nunca tiveram a sua eficácia e segurança comprovada. Neste trabalho procedeu-se a uma revisão dos dados bibliográficos referentes a algumas das espécies mais frequentemente usadas no tratamento da obesidade e controle de peso: *Camellia sinensis*, *Capsicum annuum*, *Ephedra sinica*, *Garcinia cambogia*, *Hibiscus sabdariffa*, *Phaseolus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Caralluma fimbriata*, *Coffea canephora robusta*, *Cynara scolymus*, *Ilex paraguariensis*, *Coleus forskohlii* e *Aloe barbadensis*. Já foram realizados estudos em humanos para estas espécies, no entanto devido ao seu número reduzido e a algumas variáveis e viés encontrados, não se podem tirar conclusões com base neles. Todas as espécies demonstraram algum tipo de efeito na redução de peso, com maior ou menor expressão, sendo que algumas também demonstraram aplicabilidade noutras comorbilidades normalmente comuns à obesidade. Alguns dos mecanismos de ação atribuídos ainda não foram comprovados, sendo necessários mais e melhores estudos. Desta forma, tendo um conhecimento mais aprofundado sobre estas e outras plantas utilizadas, poderemos dizer se realmente terão utilidade no tratamento da obesidade ou se o que motiva o seu consumo não passa de um mito.

**Palavras-chave:** Obesidade; Produtos naturais; Ensaio clínico com humanos; Perda de peso.

## Abstract

Obesity is a disease characterized by the increase and abnormal accumulation of fat mass, leading to other metabolic changes, which pose a risk to health. The fact that its prevalence is increasing in the population over the years makes it a public health problem and it is therefore important to have public health politics and programmes that sensitize the population for this serious problem. This implies the need of profound lifestyle changes, which due to being difficult to apply, leads people to opt for other type of solutions like over-the-counter products, more specifically natural products. In addition, there is still an idea that what is natural is risk-free, which is not true. It becomes important to demystify the effects of some of the plant species used in natural weight loss products formulations that are available for sale, since many of them don't have their effectiveness and safety proven. In this work, a review of the bibliographic data was made regarding some of the most frequently used species in the treatment of obesity and weight control: *Camellia sinensis*, *Capsicum annuum*, *Ephedra sinica*, *Garcinia cambogia*, *Hibiscus sabdariffa*, *Phaseolus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Caralluma fimbriata*, *Coffea canephora robusta*, *Cynara scolymus*, *Ilex paraguariensis*, *Coleus forskohlii* and *Aloe barbadensis*. Human studies have already been conducted for these species. However, owing to the reduced number and some variables and bias found, it is not possible to draw conclusions based on them. All species showed some type of effect on weight reduction, with greater or lesser expression, and sometimes also demonstrated applicability in other common comorbidities in obesity. Some of the action mechanisms attributed have not yet been proven, requiring more and better studies. In this way, having a more in-depth knowledge about these and other plants used, it will be possible to say if they could really be used for the treatment of obesity or if what motivates their consume is nothing more than a myth.

**Keywords:** Obesity; Natural Products; Clinical trials; Weight loss.

## Índice

Resumo.....	4
Abstract .....	5
Índice .....	6
Índice de figuras .....	7
Índice de Tabelas.....	9
Acrónimos/Siglas .....	10
1. Introdução .....	13
1.1 Mecanismos de regulação da obesidade .....	14
2. Objetivo.....	18
3. Materiais e Métodos.....	18
4. Principais espécies usadas no controlo da obesidade .....	19
4.1. <i>Camellia sinensis</i> .....	19
4.3. <i>Ephedra sínica</i> .....	24
4.4 <i>Garcinia cambogia</i> .....	26
4.4. <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	29
4.5. <i>Phaseolus vulgaris</i> .....	32
4.6. <i>Glycyrrhiza glabra</i> .....	35
4.7. <i>Caralluma fimbriata</i> .....	38
4.8. <i>Coffea canephora robusta</i> .....	40
4.9. <i>Cynara scolymus</i> .....	44
4.9. <i>Ilex paraguariensis</i> .....	46
4.10. <i>Coleus forskohlii</i> .....	49
4.11. <i>Aloe barbadensis</i> .....	51
5. Discussão .....	54
6. Conclusões .....	57
7. Referências Bibliográficas .....	59

## Índice de figuras

Figura 1. Regulação do apetite a curto e a longo prazo pela via aferente do sistema neuro-humoral.....	16
Figura 2. Regulação do metabolismo celular pelas MAPKs.....	17
Figura 3. <i>Camellia sinensis</i> .....	19
Figura 4. Estrutura química do galhato de epigallocatequina. ....	19
Figura 5. Estrutura química do galhato de epicatequina .....	20
Figura 6. Estrutura química de epigallocatequina. ....	20
Figura 7. <i>Capsicum annuum</i> .....	22
Figura 8. Estrutura química da capsaicina. ....	23
Figura 9. Estrutura química do capsiato.....	23
Figura 10. <i>Ephedra sinica</i> .....	24
Figura 11. Estrutura química da efedrina. ....	25
Figura 12. Fruto da <i>Garcinia cambogia</i> .....	26
Figura 13. Estrutura química do HCA. ....	27
Figura 14. <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	29
Figura 15. Estrutura química do ácido hibisco.....	30
Figura 16. Estrutura química do ácido málico. ....	30
Figura 17. <i>Phaseolus vulgaris</i> .....	32
Figura 18. Estrutura química da trigonelina.....	32
Figura 19. <i>Glycyrrhiza glabra</i> e as suas raízes. ....	35
Figura 20. Estrutura química do ácido glicirrezínico.....	35
Figura 21. Estrutura química da glicirrizina.....	35
Figura 22. <i>Caralluma fimbriata</i> .....	38
Figura 23. Estrutura química do caralumósido A. ....	38
Figura 24. Estrutura química de caraumbelogenina.....	38



Figura 25. <i>Coffea canephora robusta</i> .....	40
Figura 26. Estrutura química da cafeína.....	41
Figura 27. Estrutura química do ácido 5-cafeoilquínico. ....	41
Figura 28. <i>Cynara scolymus</i> .....	44
Figura 29. Estrutura química da quercetina. ....	45
Figura 30. <i>Ilex paraguariensis</i> .....	46
Figura 31. Estrutura química da teobromina. ....	47
Figura 32. <i>Coleus forskohlii</i> .....	49
Figura 33. Estrutura química da forskolina. ....	49
Figura 34. <i>Aloe barbadensis</i> .....	51
Figura 35. Estrutura química do lofenol.....	52
Figura 36. Estrutura química do cicloartanol. ....	52

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Alguns estudos científicos com <i>Camellia sinensis</i> .....	21
Tabela 2. Alguns estudos científicos com <i>Capsicum annuum</i> . ....	23
Tabela 3. Alguns estudos científicos com <i>Ephedra sínica</i> .....	25
Tabela 4. Alguns estudos científicos com <i>Garcinia Cambogia</i> .....	28
Tabela 5. Alguns estudos científicos com <i>Hibiscus sabdariffa</i> . ....	31
Tabela 6. Alguns estudos científicos com <i>Phaseolus vulgaris</i> . ....	34
Tabela 7. Alguns estudos científicos com <i>Glycyrrhiza glabra</i> . ....	36
Tabela 8. Alguns estudos científicos com <i>Caralluma fimbriata</i> .....	39
Tabela 9. Alguns estudos científicos com Café verde. ....	43
Tabela 10. Alguns estudos científicos com <i>Cynara scolymus</i> . ....	45
Tabela 11. Alguns estudos científicos com <i>Ilex paraguariensis</i> .....	47
Tabela 12. Alguns estudos científicos com <i>Coleus forskohlii</i> . ....	50
Tabela 13. Alguns estudos científicos com <i>Aloe barbadensis</i> . ....	53

## **Acrónimos/Siglas**

**ACAT** - Acil-CoA:colesterol aciltransferase

**ACC** - Enzima 1-aminociclopropano-1-carboxilato

**ACG** – Ácido clorogénico

**ACO** - Enzima 1-aminociclopropano-1-carboxílico oxidase

**ADAG** – Glucose média derivada de Hb A1c

**AMPK** - Proteína cinase ativada pelo AMP

**ATF2** - Fator ativador de transcrição 2

**ATP** – Adenosina trifosfato

**cAMP** – Adenosina monofosfato cíclica

**CCK** - Colecistocinina

**CDK** - Cinase dependente de ciclina

**C/EBP $\alpha$**  / **C/EBP $\beta$**  - Proteína de ligação à sequência CCAAT

**CPT1** - Enzima carnitina palmitoil transferase I

**CREB** - Proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP

**CT** – Colesterol total

**ECG** – Galhato de Epicatequina

**EGC** – Epigalhocatequina

**EGCG** – Galhato de Epigalocatequina

**EGF** – Fator de crescimento epitelial

**EGFR**- Recetor do EGF

**eIF4B/E** – Fator de iniciação eucariótico de tradução 4B/E

**eNOS** – Sintetase endotelial do óxido nítrico

**ERK1/2** - Cinases reguladas por sinais extracelulares 1 e 2

**FAS** - Sintetase de ácidos gordos

**FOXO1** – Proteína forkhead box O1

**GCGR** – Recetor do glucagon

**GLP1** – Péptido 1 semelhante ao glucagon

**GR** – Recetor glucocorticóide

**Hb A1c** – Hemoglobina glicosilada

**HCA** - Ácido hidroxicítrico

**HDL** - Lipoproteínas de alta densidade

**HIF** – Factor indutor de hipóxia

**HMR** – Receptor mineralocorticóide humano

**HSL** - Hormona sensível à lipase

**IGF1** – Fator de crescimento semelhante à insulina 1

**IGF1R** – Recetor do IGF1

**IMC** - Índice de massa corporal

**IR** – Recetor de insulina

**IRS1** - Substrato 1 do recetor de insulina

**JNK** - Cinase de c-Jun N-terminal

**LD<sub>50</sub>** – Dose letal 50

**LDL** – Lipoproteína de baixa densidade

**MAPK** – Cinases de proteínas ativadas por mitogénios

**MNK** – Cinase de interacção com MAPK

**mRNA** – Ácido ribonucleico mensageiro

**MSK** – Cinase ativada por mitogénios e stress

**mTORC1** – Complexo 1 da proteína alvo de rapamicina em mamíferos

**NFK $\beta$**  - Fator nuclear  $\kappa$ B

**NTS** – Núcleo do trato solitário

**p90RSK** – Proteína ribossomal S6 cinase

**PGC-1** - Co-ativador transcripcional 1 do PPAR $\gamma$

**PI3-K** - Cinase de fosfatidilinositol 3

**PPAR $\alpha$**  / **PPAR $\gamma$**  - Recetor  $\alpha/\gamma$  ativador da proliferação dos peroxissomas

**RCA** – Relação cintura-anca

**SREBP1c** - Proteína 1c de ligação ao elemento de resposta aos esteróides

**TSC1/2** – Complexo da esclerose tuberosa 1/2

**TNF- $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral alfa

**TNFR** – Recetor do TNF

**TRP** – Recetor de potencial transitório

**TRPV1** – Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 1

**UCP-1** - Proteína mitocondrial não acopladora 1

## 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade é uma doença em que há acumulação anormal ou excessiva de gordura e que representa um risco para a saúde. A obesidade é regulada por fatores genéticos, endócrinos, metabólicos, neurológicos, farmacológicos, ambientais e nutricionais (1). As manifestações clínicas características são a hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, causada pela proliferação e diferenciação dos pré-adipócitos. Este evento pode levar a uma deposição excessiva de lípidos no tecido adiposo e diretamente influenciar a composição corporal, morbidade e doenças relacionadas. É importante ter em conta que enquanto a proliferação das células lipídicas está relacionada com a genética, a expansão dos adipócitos está relacionada com o nível de energia na dieta (2).

A obesidade tornou-se um dos grandes desafios na saúde no século XXI, sendo reconhecida como doença crónica e um problema de saúde pública. A sua prevalência em vários países da Europa desde 1980 tem vindo a aumentar tanto em adultos como em crianças. Nos países da União Europeia, o excesso de peso afeta 30 a 70% dos adultos e a obesidade afeta 10 a 30%. Em Portugal, dados de 2008 referem que 59.1% da população adulta (> 20 anos) tinha excesso de peso e 24% era obesa (3). O aumento da prevalência da doença deve-se principalmente ao desequilíbrio de energia entre o consumo de calorias e as calorias despendidas, havendo um aumento da ingestão de alimentos altamente energéticos ricos em gordura e um aumento da inatividade física devido à natureza sedentária dos hábitos de vida modernos, seja no trabalho efetuado, como os meios de transporte utilizados e as atividades de lazer praticadas (4).

A obesidade é medida através do índice de massa corporal, calculado com base no peso e na altura,  $IMC = \text{peso(kg)}/\text{altura(m)}^2$ . Superior a 25 revela um estado de pré-obesidade, superior a 30 apresenta obesidade grau I, superior a 35 apresenta obesidade grau II e um valor superior a 40 revela obesidade grau III. Estes valores dizem respeito a um indivíduo adulto, podendo haver diferenças em grávidas e desportistas com elevada massa muscular. Um IMC elevado é um fator de risco para várias doenças crónicas, como doenças cardiovasculares (principalmente doença cardíaca e acidente vascular cerebral), diabetes, dislipidemia, hipertensão, distúrbios músculo-esqueléticos (especialmente osteoartrite) e alguns cancros (incluindo endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon) (4).

Outra forma de ter em conta a distribuição da gordura corporal é através da medição do perímetro abdominal, em que nos homens um perímetro superior a 94 cm é considerado

aumentado e superior a 102 cm é considerado muito aumentado. No caso das mulheres, considera-se perímetro aumentado a partir de 80 cm e muito aumentado quando superior a 88 cm. Estes valores estão também relacionados com o aumento do risco cardiovascular (5).

É importante prevenir e diminuir o grau de obesidade, principalmente através de um estilo de vida mais saudável constituído por uma alimentação equilibrada, exercício físico e quando necessário terapêuticas farmacológicas.

Com o aumento dos casos de obesidade, também aumenta a procura e consumo de produtos naturais com vista à redução de peso, pois são considerados por muitas pessoas como uma solução para este problema. São de fácil acesso, sendo muitos deles de venda livre, por estarem disponíveis na forma de suplemento alimentar e por estarem à venda através da internet. Além disso, existe a crença de que os produtos naturais e derivados de plantas são seguros e eficazes, não sendo exigido alterações de hábitos de vida que necessitariam de um maior esforço, tal como o exercício físico e as alterações na alimentação (6).

O facto de os suplementos alimentares à base de plantas não serem medicamentos, implica que não necessitam de estudos rigorosos de segurança e eficácia comprovada para o seu efeito antes de entrarem no mercado. A sua utilização é fundamentada em crenças e usos tradicionais e por esse motivo a sua segurança poderá ser um risco para a saúde pública, principalmente quando tomados de uma forma que não a indicada.

Os produtos naturais existentes à venda podem ser constituídos apenas pelo extrato de uma planta ou serem preparações mais elaboradas com uma mistura de componentes. O efeito na diminuição do peso corporal pode obter-se de várias formas, por exemplo, através de uma ação diurética, laxante, ou de mecanismos como a estimulação da termogénese, redução da lipogénese, aumento da lipólise, diminuição do apetite e diminuição da absorção de lípidos (7,8).

### 1.1 Mecanismos de regulação da obesidade

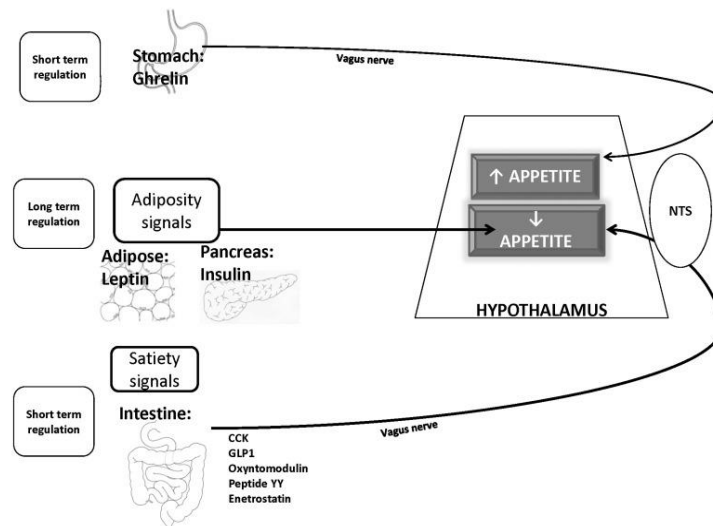
- Aumento do gasto de energia: Através da atividade física, pelo aumento do consumo energético obrigatório ou pela termogénese adaptativa. A gordura corporal humana divide-se em tecido adiposo castanho, que contribui para a termogénese, e tecido adiposo amarelo, que é o local principal para o armazenamento de reservas energéticas, contendo triglicéridos e ésteres de colesterol. A função do tecido adiposo castanho é transformar a energia proveniente da comida em calor. Isto é possível devido à presença de um número elevado de mitocôndrias nos seus adipócitos e à

expressão de uma concentração elevada da termogenina (UCP-1). Os canais dos recetores de potencial transitório (TRP) são sensores celulares envolvidos na nociceção, percepção do paladar, termo-sensação e deteção da osmolaridade. Têm um papel importante nos processos fisiológicos normais, tal como a transmissão de sinal, sendo que a sua disfunção está associada a múltiplas doenças diferentes, em que a obesidade é uma delas. A estimulação do TRP pelo frio ou por ingredientes provenientes da alimentação, tais como a capsaicina, capsiato ou mentol, provoca a ativação do nervo simpático, levando à termogénese dependente da UCP-1 no tecido adiposo castanho e à mobilização lipídica no tecido adiposo amarelo. Assim, substâncias capazes de aumentar a expressão do gene da termogenina poderão ter um efeito anti-obesidade, aumentando o gasto de calorias (9–12).

- Supressão do apetite: O apetite e a saciedade são regulados por uma interação complexa de sinais hormonais e neurológicos. Muitos estudos revelaram existir uma relação entre o aumento da saciedade e o aumento dos níveis de noradrenalina no hipotálamo e a ativação do sistema nervoso simpático. Esta ativação está associada à estimulação dos recetores gastrointestinais que promove não só um incremento na sensação de saciedade como influencia o gasto de energia, supressão da fome e aumento da oxidação lipídica (9). Este efeito está relacionado com vários neurotransmissores como a serotonina, histamina e dopamina, péptidos de sinal neural como o peptídeo Y, que aumenta o apetite pelo seu efeito no hipotálamo, hormonas e citocinas, bem como com a atividade dos seus recetores, que poderão ser alvos de alguns produtos naturais usados para o tratamento da obesidade através da redução da energia consumida e aumento da saciedade (9,13).

A leptina, por exemplo, é uma hormona muito estudada. É secretada maioritariamente no tecido adiposo e a sua concentração sérica está relacionada com o peso corporal e com a gordura visceral. Está envolvida em processos de homeostase da energia, no metabolismo e funções endócrinas, entre outras, através da sua ação no sistema nervoso central e tecidos periféricos. Quanto maior a massa gorda corporal, maior a produção de leptina, pois é libertada pelos adipócitos após terem sofrido a ação da insulina, o que reduz a sensação de apetite e a ingestão de alimentos. No entanto, na obesidade, parece haver uma resistência a esta hormona, havendo elevados níveis séricos de leptina e elevada gordura corporal acumulada (Figura 1)(12,13).



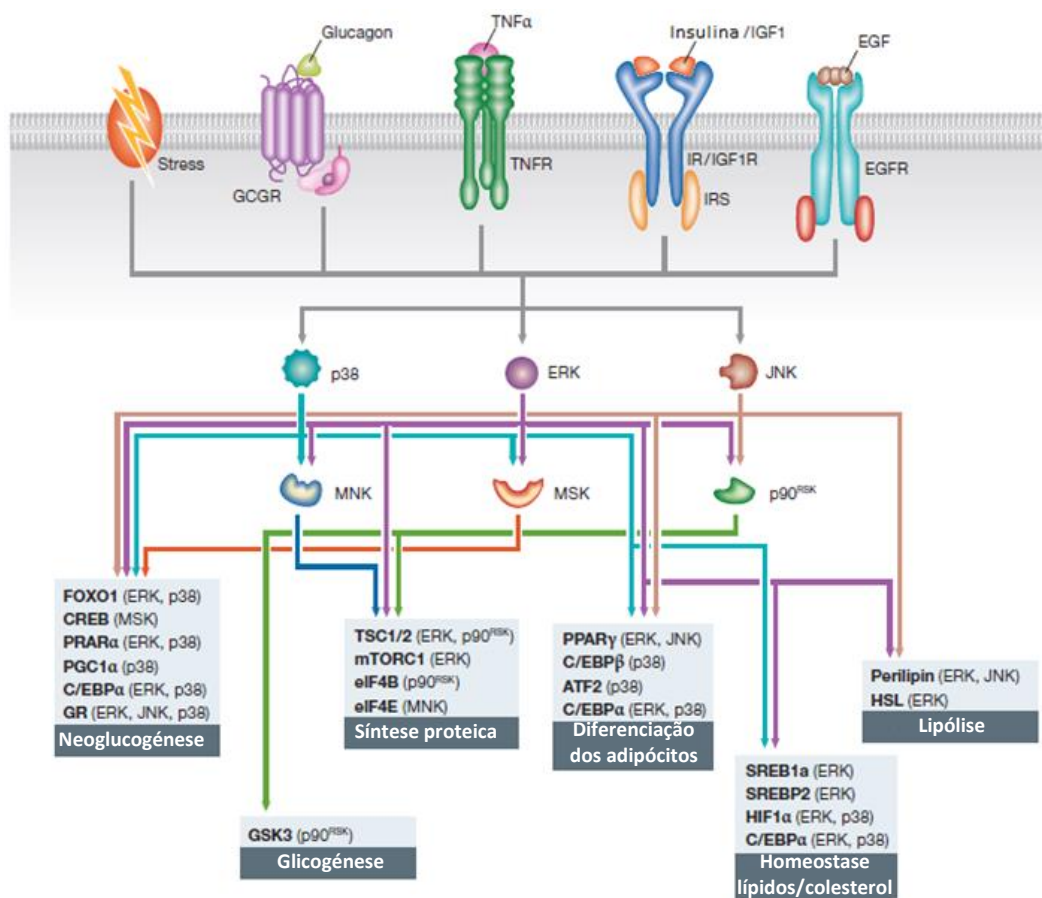


**Figura 1. Regulação do apetite a curto e a longo prazo pela via aferente do sistema neuro-humoral.**

- Inibição da lipase: Está relacionado com a interferência direta na absorção de gorduras ao longo do trato gastrointestinal, provocando a sua excreção. Quando há ingestão de lípidos, estes têm de ser digeridos enzimaticamente pela lipase pancreática para poderem ser absorvidos. A lipase pancreática é um dos alvos mais interessantes na terapêutica anti-obesidade, estando relacionada com a hidrólise dos triglicéridos em monoglicéridos e ácidos gordos, condicionando deste modo a sua absorção. Um exemplo de um fármaco disponível no mercado que atua por este mecanismo de ação é o orlistato, usado para impedir a absorção dos lípidos presentes na dieta, e por isso usado no tratamento da obesidade (9).
- Regulação da diferenciação dos adipócitos: Os adipócitos têm um papel importante na homeostase lipídica e no equilíbrio energético. Têm a capacidade de armazenar triglicéridos e de libertar ácidos gordos livres dependendo das necessidades energéticas. O crescimento do tecido adiposo está associado à hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, que tal como foi referido anteriormente se encontra relacionado com a obesidade. Assim, a inibição da adipogénese é outro dos mecanismos estudados, tendo sido sugerido que poderá ser inibida pelo bloqueio de vários fatores de transcrição, como o C/EBP $\beta$  e o PPAR $\gamma$ , conhecido por regular a expressão de um grupo de genes que mantêm o metabolismo da glucose e dos lípidos, estando também envolvido na diferenciação programada dos adipócitos (Figura 2) (9,14).
- Regulação do metabolismo lipídico: Ao aumentar a lipólise, irá também aumentar-se a hidrólise dos triglicéridos e diminuir a acumulação de gordura e portanto combater a obesidade. Em alguns estudos, a ativação do recetor adrenérgico, provocou a lipólise

no tecido adiposo amarelo e a termogênese no tecido adiposo castanho. A AMPK é uma enzima celular que é principalmente ativada quando os níveis de energia intracelular estão baixos, pelo que irá inibir os processos anabólicos e estimular os processos catabólicos de produção de energia (15). Certos estudos indicam que a ativação da AMPK leva ao aumento da oxidação dos ácidos gordos e do transporte de glucose para o músculo-esquelético (9). Ao regular vários mecanismos metabólicos, a ativação da AMPK aumenta a atividade mitocondrial e a biogênese no músculo e é responsável por inibir a adipogênese (14). Foi mostrado que os flavonoides, especificamente as flavonas, por exemplo a quercetina, podem ativar a lipoxigenase e atenuar a adipogênese através do aumento da regulação da via de sinalização de AMPK. A quercetina ativa a via apoptótica nos adipócitos maduros através da supressão da fosforilação das ERK1/2 e JNK, ambas pertencendo a subfamílias da MAPK (Figura 2) (9).

As citocinas, insulina e outras hormonas, fatores de crescimento e stress ambiental provocam um sinal da MAPK que direta ou indiretamente regula vários fatores metabólicos e processos (Figura 2)(16).



**Figura 2. Regulação do metabolismo celular pelas MAPKs.**

## **2. Objetivo**

Esta monografia teve como objetivo identificar algumas das espécies atualmente mais usadas no tratamento da obesidade e validar a sua utilização em terapêutica através de uma revisão bibliográfica sobre cada uma dessas espécies.

## **3. Materiais e Métodos**

A realização desta monografia foi precedida por uma fase de pesquisa bibliográfica em plataformas online, nomeadamente nos sites PubMed, GoogleScholar, Nature, Royal Society of Chemistry e ScienceDirect. Os termos de pesquisa usados foram: “natural products”, “obesity”, “treatment of obesity”, “weight loss”, “human”, “clinical trials”, “adipogenesis”, “TRP receptor”, tendo sido igualmente pesquisados alguns dos termos em português e os nomes científicos de cada planta. Para a seleção de artigos a incluir deu-se preferência a publicações posteriores a 2010. Foi lido o título e resumo dos trabalhos apresentados como resultado de pesquisa, seguido de leitura do artigo de forma a sumarizar e selecionar informação relevante. Recorreu-se a algumas referências bibliográficas dos trabalhos pesquisados para esclarecimento de alguma informação a incluir, sendo que alguns desses são publicações anteriores a 2010. Foram apenas pesquisados artigos e trabalhos em inglês e português. Todas as plantas que só apresentassem estudos com um produto experimental constituído por mais do que uma espécie, não foram retratadas neste trabalho devido à impossibilidade de atribuição de determinada ação a uma planta específica.

## 4. Principais espécies usadas no controlo da obesidade

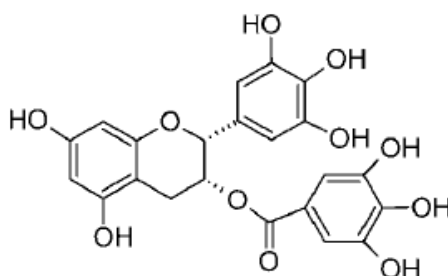
Da pesquisa realizada selecionaram-se 12 espécies com base nos critérios referidos anteriormente.

### 4.1. *Camellia sinensis*

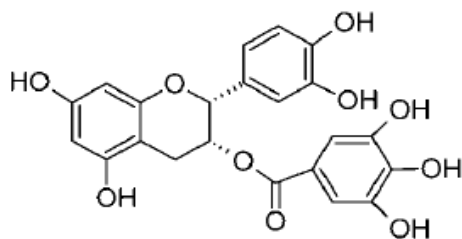


**Figura 3. *Camellia sinensis***

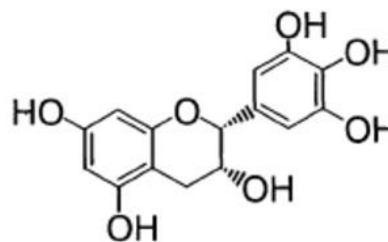
O chá verde, derivado da planta *Camellia sinensis* (Figura 3)(17), da família Theaceae, é uma das bebidas mais populares no mundo, sendo as suas folhas usadas para o efeito. Contém elevados níveis de polifenóis, aproximadamente 18 a 36% do conteúdo de uma folha seca, incluindo catequinas, flavonoides e flavonóis, antocianinas e leucoantocianidinas, ácido fenólico e depsídeos. É maioritariamente constituído por catequinas, sendo que as existentes em maior quantidade no chá verde são a EGCG (Figura 4), ECG (Figura 5) e EGC (Figura 6) sendo as suas concentrações respetivas 60.89, 15.44 e 13.08% do total de catequinas. É-lhe atribuído efeito anti-inflamatório, antiartrítico, antibacteriano, antiangiogénico, antioxidante, antiviral e neuroprotetor. Têm sido atribuídas às catequinas presentes no chá verde a capacidade de controlar a hiperlipidemia e o ganho de massa gorda (2,18).



**Figura 4. Estrutura química do galhato de epigalocatequina.**



**Figura 5. Estrutura química do galhato de epicatequina**



**Figura 6. Estrutura química de epigalhocatequina.**

Estudos em laboratório com linhas celulares e em animais mostraram que o chá verde e as catequinas têm um papel importante no metabolismo lipídico:

- Inibem a proliferação, diferenciação, adipogênese do pré-adipócito e a maturação do adipócito, podendo também induzir a apoptose destas células.
- Apresentam um efeito anti-obesidade ao interromper a emulsificação lipídica no lúmen intestinal, a hidrólise e a solubilização micelar dos lípidos, sendo que em vários estudos *in vitro* o chá verde e as catequinas inibiam significativamente a atividade da lipase gástrica e pancreática.
- Koo *et al.* sugerem que as catequinas do chá verde também interferem com o *uptake* e processamento intracelular dos lípidos, e com a secreção de quilomicras nos enterócitos, o que consequentemente aumenta a excreção fecal lipídica. Não há, no entanto, evidência científica direta para estes últimos pontos.
- Têm a capacidade de modular a expressão hepática dos genes de enzimas lipogénicas e fatores de transcrição relacionados, regular o nível de mRNA de genes da  $\beta$ -oxidação lipídica, estimular a oxidação dos ácidos gordos e do uptake glucídico no músculo-esquelético, estimular a expressão genética da lipólise e oxidação de ácidos gordos no tecido adiposo, e suprimir o intake de glucose e a expressão de genes e síntese lipídica neste órgão (2).

Vários estudos indicam que os principais reguladores serão a via AMPK no fígado e a via Wnt/ $\beta$ -catenina no tecido adiposo mas são necessários mais estudos para identificar os mecanismos de atuação (2).

Na maioria dos estudos realizados em humanos foi usada uma dose de 600-900 mg/dia (equivalente a 3-4 chávenas de chá verde) e a duração foi de 12 semanas. No geral, a suplementação com chá verde demonstrou uma diminuição do peso corporal e da gordura corporal, sendo que as diferenças observadas entre estudos poder-se-ão dever à extensão da

obesidade e saúde dos indivíduos, à ingestão diária de comida, à intensidade da atividade física e à vontade das pessoas em cumprir o plano do estudo. Na Tabela 1 são referidos alguns desses estudos. Também foram observadas algumas diferenças entre populações ocidentais e orientais, tendo na maioria dos casos havido uma diminuição de peso superior no estudo com o grupo ocidental. Poder-se-á dever a diferenças genéticas, à composição corporal dos intervenientes e a hábitos de vida, por exemplo o consumo habitual de chá com uma baixa dose de catequinas e uma certa quantidade de cafeína no grupo controlo do estudo oriental (2).

**Tabela 1. Alguns estudos científicos com *Camellia sinensis*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos com dieta hiperlipídica	Extrato da casca do fruto, 100 mg/kg/dia, durante 50 dias	Diminuição do peso corporal ganho, tecido adiposo amarelo, glucose, CT, triglicéridos, leptina, insulina		(19)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 104 Indivíduos obesos, perímetro abdominal >80 cm (mulheres) ou >90 cm (homens) (controlo com composição semelhante ao chá verde)	12 semanas	Chá verde enriquecido com catequinas: 609.3 mg catequinas e 68.7 mg cafeína	Redução mais significativa da gordura visceral, peso corporal e gordura corporal no grupo experimental.	(20)
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 46 indivíduos (controlado por placebo)	3 meses	379 mg de extrato de chá verde ao pequeno-almoço. (208 mg de EGCG)	Diminuição do CT, Triglicéridos, LDL, glucose, IMC e perímetro abdominal. Aumento do zinco, HDL, magnésio, antioxidantes totais, mas diminuição do ferro, comparado com controlo.	(21)

Apesar de algumas diferenças nos resultados obtidos, muitos chegaram à conclusão que o consumo de chá verde, com a presença de catequinas e cafeína, provoca um efeito sinérgico, com aumento da oxidação lipídica e termogénica, originando uma perda de peso e de gordura corporal superior, sendo a diferença de peso menor quando os indivíduos são consumidores frequentes de cafeína. Quando associado à prática de exercício físico e tendo o efeito das catequinas e da cafeína (efeito metabólico e termogénico), havia uma melhoria nos resultados obtidos, bem como quando associado a uma dieta baixa em calorias. Os resultados desta associação foram mais relevantes nos estudos ocidentais. No estudo realizado por Basu *et al.* é sugerido que o efeito do chá verde é mais pronunciado em indivíduos com obesidade significativa em relação a indivíduos com IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>. Outros estudos, como o de Yang *et al.* e Narotzki *et al.*, consideraram o efeito do chá verde com outros compostos como inulina ou vitamina E e exercício físico e ambos tiveram resultados positivos. O chá verde também está relacionado com uma diminuição dos níveis de LDL (2).

Os efeitos adversos reportados são normalmente leves e transitórios, incluindo sintomas digestivos, como alterações das fezes, desconforto abdominal e mudanças de apetite, ou sintomas como insónia, cansaço e tonturas (20).

#### 4.2. *Capsicum annuum*



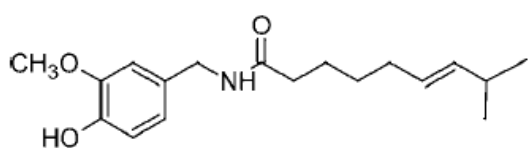
**Figura 7. *Capsicum annuum***

*Capsicum annum* é uma planta da família L. Solanaceae, com origem na América central e do sul, cujo fruto são os pimentos chili (Figura 7)(22). Apesar de ser usado maioritariamente como alimento, também é conhecido o seu uso como alternativa para o tratamento de úlceras gástricas, reumatismo, alopecia, diabetes, entre outros. Além disso, vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm mostrado atividade anti-obesidade (Tabela 2) (18). Os seus componentes são a capsaicina (Figura 8)(18), vários capsaicinóides (Figura 9)(18), derivados cinâmicos, trigonelina, um composto piridínico C4 substituído, aminoácidos, pequenos ácidos orgânicos,

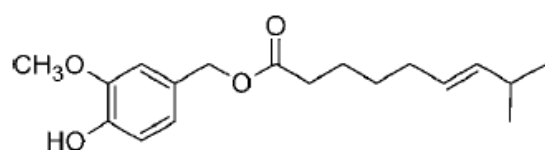
ácidos gordos, vitamina C e E, provitamina A, carotenoides e vários flavonoides e compostos fenólicos.

Entre os mecanismos associados a esta planta estão:

- A oxidação lipídica.
- A estimulação da secreção de catecolaminas, em que há aumento do gasto de energia e redução da acumulação de massa gorda.
- Os efeitos inibitórios na atividade da lipoproteína lipase. O extrato aquoso de *C. annuum* diminuiu a expressão de mRNA para 50.9% comparado com o grupo controlo no estudo de Baek *et al* (em células 3T3-L1).
- O efeito anti-adipogénico, pela diminuição da acumulação lipídica nos adipócitos e pela regulação da expressão dos fatores de transcrição adipogénicos, com o uso de um extrato de sementes de *C. annuum* em metanol (23).



**Figura 8. Estrutura química da capsaicina.**



**Figura 9. Estrutura química do capsato.**

Há uma ligação entre o aumento da termogénese no tecido adiposo castanho e o consumo de capsaicina, pelo que há um aumento do gasto de energia e diminuição da gordura corporal. Isto acontece mesmo em indivíduos com menor percentagem de tecido adiposo castanho, pois a ingestão prolongada de capsaicinóides recruta o tecido adiposo castanho ativo, pela via do recetor TRPV1 (10).

**Tabela 2. Alguns estudos científicos com *Capsicum annuum*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Ratinhos em dieta hiperlipídica (com grupo controlo)	Sumo de pimento verde (10 mL/Kg/dia)	Diminuição de 16% de peso corporal ganho; Diminuição dos triglicéridos séricos (31%), CT (12%) e LDL (36%).	(23)



<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Indivíduos com IMC 30.4 kg/m <sup>2</sup> e 42 anos (com grupo placebo)	12 semanas	Capsaicinóides de <i>C. annuum</i> na dose de 6 mg/dia.	Redução da gordura abdominal e alteração de peso.	(23)
Estudo cruzado aleatorizado com ocultação: 15 indivíduos: IMC: 23.3 ± 2.9 kg/m <sup>2</sup> Dieta normal controlada.	3 semanas	<i>Capsicum frutescens</i> + <i>Capsicum annuum</i> : Total 7.68 mg/dia de capsaicina	Sensação de saciedade aumentada e redução do consumo de comida em quantidades exageradas.	(24)

O uso de capsaicina não revelou efeitos adversos sistêmicos significativos, sendo que a toxicidade está mais relacionada com a aplicação tópica, causando a sensação de queimadura (18).

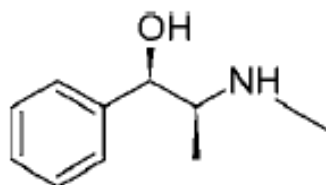
#### 4.3. *Ephedra sinica*



**Figura 10. *Ephedra sinica***

A efedra ou Ma Huang, (Figura 10)(25) é uma planta da família Ephedraceae. Apesar da sua venda livre ser proibida em muitos países devido à sua toxicidade, continua disponível por venda online. As partes aéreas da efedra são usadas tradicionalmente na China há muitos anos para o tratamento da asma, bronquite e congestão nasal. Recentemente começou a ser usada

para o tratamento da obesidade e para melhorar o desempenho dos atletas. O composto ativo principal é a efedrina (Figura 11), conhecido pelas suas propriedades termogênicas e supressoras do apetite por ativarem os recetores adrenérgicos no hipotálamo, aumentando a libertação de noradrenalina e inibindo a sua recaptção (12,18).



**Figura 11. Estrutura química da efedrina.**

Além dos estudos realizados em animais (Tabela 3), foram também realizados vários estudos científicos em humanos, com várias variáveis na dieta instituída e na atividade física obrigatória, que obtiveram resultados positivos em termos de perda de peso corporal, supressão do apetite e diminuição do IMC, comprovando a eficácia da efedra na diminuição de peso.

**Tabela 3. Alguns estudos científicos com *Ephedra sinica*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratinhos em dieta hiperlipídica (com grupos controlo: placebo e acarbose - fármaco hipoglicemiante)	5% extrato de efedra, 6 semanas	Redução do ganho de peso e de gordura epididimal acumulada; Melhoria da intolerância à glucose; Diminuição dos triglicéridos; Aumento das HDL; Aumento da expressão de adiponectina e PPAR- $\alpha$ ; Diminuição do TNF- $\alpha$ .		(26)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 57 mulheres com excesso de peso Dieta hipocalórica e exercício físico moderado (controlado por placebo e comparado a <i>Evodia rutaecarpa</i> )	8 semanas	4 cápsulas com 250 mg pó de efedra, 30 min antes da refeição, 3x/dia (12 cápsulas/dia)	Diminuição superior do peso corporal, massa gorda, triglicéridos e CT, comparado com os outros grupos.	(27)

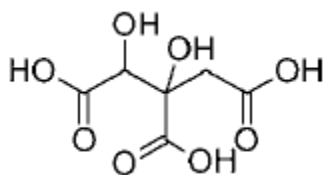
No estudo em humanos referido na Tabela 3, foram descritos alguns efeitos adversos simpaticomiméticos, que estão relacionados com o consumo de efedra, como boca seca, náusea, emese, insónia e anorexia (27). O uso de compostos anfetamínicos, tal como a efedrina, estão associados a efeitos adversos graves, como taquicardia, sintomas psiquiátricos, hipertensão, palpitações, insónias, sintomas gastrointestinais e outros problemas cardíacos, como enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e adição. Por estes motivos, é perigosa para pacientes hipertensos, com glaucoma ou insuficiência cardíaca, ou que usem inibidores da monoamina oxidase. Mesmo para pacientes sem outros problemas de saúde, o consumo de efedra não é aconselhado devido aos seus riscos (12,18,28). Num estudo em animais foi calculado um LD<sub>50</sub> para a efedrina de 4 g/dia e para o Ma Huang de 46 g/dia para um humano com 70 kg (29).

#### 4.4 *Garcinia cambogia*



**Figura 12. Fruto da *Garcinia cambogia***

A *Garcinia* pertence à família Clusiaceae e a parte que é principalmente usada para o efeito anti-obesidade é a polpa e casca do fruto (Figura 12)(30) rica em ácido hidroxicítrico (HCA) (Figura 13)(18). Outros componentes existentes nesta parte da planta são o ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, oxigutiferona K, benzofenonas poli-isopreniladas, isoxantohumol, gutiferona I, gutiferona J, gutiferona K, gutiferona M e gutiferona N (31). Tem sido usada no sudeste asiático como conservante de alimentos, agente aromatizante e carminativo (18). Tem muitos outros efeitos atribuídos, como o efeito anti-obesidade, antiulceroso, antioxidante, antidiabético, antimicrobiano, antifúngico, anti-inflamatório e anticancerígeno (31).



**Figura 13. Estrutura química do HCA.**

O mecanismo de ação habitualmente atribuído ao efeito de perda de peso associado ao HCA diz-se relacionado com a potente inibição da enzima ATP citrato liase, que ao impedir a clivagem do citrato em oxalato e acetil-CoA, diminui a síntese de ácidos gordos sem afetar a conversão dos adipócitos. Como resultado ocorre a síntese de glicogénio no fígado e é enviado um sinal para o cérebro devido à alteração metabólica. Esse sinal resulta num aumento dos níveis de serotonina e diminuição do apetite (31,32). Foram investigados outros mecanismos de ação da *Garcinia Cambogia*:

- O HCA-SX (sal cálcio/potássio), mais estável que o ácido hidroxicítrico, mostrou-se capaz de ativar o fator de transcrição indutor de hipoxia (HIF), envolvido no metabolismo energético, e restaurar o aumento do stress oxidativo, da inflamação e da resistência à insulina em ratos Zucker obesos (31).
- O efeito do HCA na leptina também foi estudado, havendo uma diminuição com o consumo do extracto de *Garcinia*, que se poderá dever à diminuição de calorias ingeridas (Tabela 4) (33,34).

Em relação ao poder saciante dos frutos de *Garcinia*, os estudos não foram conclusivos, havendo alguns que indicam esse mesmo efeito, enquanto noutros não foi observada uma diferença considerável na redução do apetite (35). Já os efeitos no aumento da oxidação e degradação lipídica, bem como os resultados positivos no perfil lipídico foram descritos em vários estudos consultados, quer em animais quer em humanos (31,35).

O efeito de *Garcinia Cambogia* na massa gorda ainda não está bem estabelecido, uma vez que, por exemplo, um estudo demonstrou uma diminuição significativa de massa gorda no grupo tratado com HCA e dois outros estudos demonstraram apenas uma diminuição significativa de gordura visceral e subcutânea (35). Leonhardt e Langhans sugerem que o HCA poderá ser mais efetivo na regulação do ganho de peso do que na promoção da perda de peso, tendo em conta os resultados mais frequentemente obtidos, o que se mostra útil na estabilização do peso após uma diminuição inicial (31). Apesar da evidência dos ensaios clínicos sugerir a capacidade de redução do peso corporal a curto prazo, quando comparado

com o grupo placebo, o seu efeito não é muito significativo, não existindo uma grande diferença nos resultados (35). Existem mesmo alguns estudos que reportam a ausência de efeitos significativos na redução de peso e massa corporal (8). Tal pode se dever às diferenças dos estudos nas suas variáveis e número de indivíduos participantes no mesmo, afetando a sua capacidade de extrapolação (31).

**Tabela 4. Alguns estudos científicos com *Garcinia Cambogia*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
40 Ratinhos Dieta hiperlipídica (com grupo controle)	Extrato etanólico de <i>Garcinia</i> : 400 mg/kg peso corporal/dia, durante 10 semanas	Diminuição no peso corporal ganho, intolerância à glucose, leptina plasmática e TNF- $\alpha$ .		(34)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 60 Indivíduos obesos (idade 21–50, IMC >26 kg/m <sup>2</sup> ) (controlado por placebo)	8 semanas	HCA-SX 4667 mg/dia, dividido em 3 doses, antes das refeições.	Diminuição do peso corporal e IMC (5-6%); Diminuição do apetite, CT, LDL, triglicéridos, leptina sérica; Aumento do HDL e excreção urinária de metabolitos lipídicos.	(18,36)
Estudo aleatorizado, cruzado, com dupla ocultação: 10 homens sedentários, IMC normal. Dieta hiperlipídica seguida de dieta rica em hidratos de carbono. (controlado por placebo)	2 períodos de 10 dias separados por 4 semanas de <i>washout</i>	500 mg de HCA, 3x/dia	Redução da lipogénese <i>de novo</i>	(31)

A dose de HCA e a duração dos estudos consultados foi variável, sendo a dose ótima ainda desconhecida. Além disso, ainda não é claro se uma maior quantidade de HCA ingerida corresponde a uma maior biodisponibilidade, mas existe uma correlação entre a dosagem de HCA e a redução de peso (35). Além disso existem algumas variáveis a ter em conta. Por exemplo, num estudo de Sullivan *et al.*, foi demonstrado um efeito redutor da síntese lipídica hepática apenas quando o HCA era administrado 30 a 60 min antes da refeição, não se conhecendo a razão para tal. Uma dieta rica em fibras também pode diminuir a eficácia do HCA (31). Na maioria dos estudos houve controlo da dieta sendo que as calorias diárias ingeridas variaram entre 1,000 kcal a 3,009 kcal. A duração dos estudos variou entre 2 a 12 semanas, sendo mais comum os estudos de 8 semanas. A duração dos estudos poderá ser curta para realmente conhecer os efeitos do HCA na obesidade (35).

Os efeitos adversos reportados com a toma de *Garcinia cambogia*/HCA incluem cefaleias, rash cutâneo, sintomas respiratórios superiores e gastrointestinais. No entanto, na maioria dos estudos não houve grandes diferenças nos efeitos adversos entre o grupo experimental e o grupo placebo. Tendo por base os vários estudos clínicos e científicos, o consumo até 2800 mg/dia de HCA foi considerado seguro (31,35).

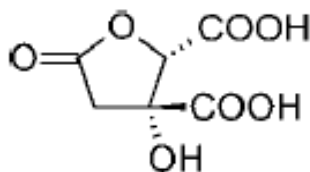
#### 4.4. *Hibiscus sabdariffa*



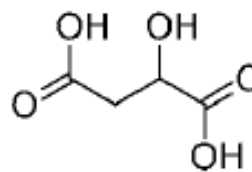
**Figura 14. *Hibiscus sabdariffa***

*Hibiscus sabdariffa* é um sub-arbusto herbáceo com cálices comestíveis vermelhos pertencente à família Malvaceae (Figura 14)(37). É originário de Angola, sendo atualmente cultivado em regiões tropicais, incluindo China, Índia, México, África do Norte e Tailândia. É tradicionalmente consumido como um chá de ervas, mas também é usado como diurético, agente antibacteriano, agente antifúngico e laxante. É principalmente constituído por polissacarídeos mucilaginosos, pectinas e ácidos orgânicos, incluindo os ácidos hibisco (Figura 15), cítrico, málico (Figura 16), hidroxicítrico e tartárico (18). A flor seca contém cerca de 58.80 mg/g de compostos fenólicos e 13.57 mg/g de flavonóides, a que são

atribuídos alguns dos seus efeitos clínicos. A sua composição química inclui delfinidina-3-sambubiosido, cianidina-3-sambubiosido, o 3-glucósido de campferol, ácido protocatecuico e ácido clorogénico (23,38).



**Figura 15. Estrutura química do ácido hibisco.**



**Figura 16. Estrutura química do ácido málico.**

Vários mecanismos de ação foram propostos para *H. sabdariffa*:

- Regulação dos genes envolvidos no metabolismo lipídico, como a FAS e proteínas ligantes aos esteroides (SREBP1c).
- Atenuação da hipertrofia dos adipócitos através da inibição da acumulação de gotículas lipídicas.
- Diminuição da ação das lípases pancreáticas e da diferenciação dos pré-adipócitos (23).

Num estudo *in vitro*, o extrato aquoso das flores inibiu de forma dose dependente a acumulação lipídica no citoplasma em 46.6%, a expressão do mRNA da leptina e fatores de transcrição (C/EBP $\alpha$  e PPAR $\gamma$ ). Também foi observada a inibição do sinal da cascata da insulina (PI3-K) e do MAPK (18).

Além de estudos sobre o efeito da redução de peso, existem outros estudos com animais que obtiveram resultados interessantes noutros componentes da obesidade, como por exemplo a diabetes (Tabela 5) e a hipertensão. Através do estudo de Ali *et al.*, observou-se o efeito anti-hipertensor do extrato da planta *Hibiscus* em ratos hipertensos, com uma dose de 125 ou 60 mg/kg durante 1 semana, e em humanos com síndrome metabólica, com a ingestão de 125 mg/kg/dia durante 4 semanas. Além disso, foi observado uma redução significativa de NFK $\beta$  induzido pelo TNF- $\alpha$  e da produção das espécies de oxigénio reativo, sendo que o consumo do extrato de *H. sabdariffa* numa dose de 40 g/mL regula positivamente a expressão da óxido nítrico sintetase (eNOS) (23).

**Tabela 5. Alguns estudos científicos com *Hibiscus sabdariffa*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos obesos	120 mg/kg/dia de extrato aquoso do cálice (33.64 mg de antocianinas totais/120 mg), durante 60 dias	Aumento da ingestão de líquidos (ratos obesos e saudáveis); Diminuição de 9.6% de ganho de peso corporal (ratos obesos tratados)		(18)
Ratos com diabetes tipo 2	Extrato metanólico de <i>H. sabdariffa</i> (100 e 200 mg/kg), durante 2 semanas	Diminuição dos níveis de glicose sanguínea (em ambos os grupos); Melhoria da resistência à insulina; Redução dos triglicéridos séricos (12%), CT e rácio LDL/HDL.		(23)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 36 indivíduos obesos (idade 18–65, IMC >27 kg/m <sup>2</sup> ) (controlado por placebo)	12 semanas	450 mg de extrato de <i>Hibiscus</i>	Diminuição do peso corporal, IMC, gordura abdominal, ácidos gordos séricos livres e melhoria na doença de esteatose hepática. Sem alterações na $\alpha$ -amilase sérica e lipase.	(23,38)

Nos estudos realizados a ingestão do extrato de *H. sabdariffa* foi bem tolerada e não foram reportados efeitos adversos (23,38). *H. sabdariffa* apresenta propriedades anti-obesidade mas também potencial para ser usada em doenças associadas ao sistema cardiovascular e esteatose hepática não alcoólica (23).

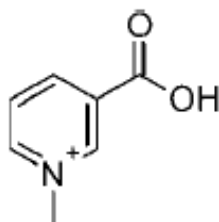


#### 4.5. *Phaseolus vulgaris*



**Figura 17. *Phaseolus vulgaris***

A planta *Phaseolus vulgaris* pertence à família Fabaceae e é uma planta arbustiva com pequenas flores brancas ou rosadas e sementes em forma de rim em vagens oblongas estreitas (Figura 17)(22). É conhecida pelas suas sementes, o feijão branco, e faz parte da alimentação de muitas culturas, principalmente em países latino-americanos (18,23). É uma importante fonte de proteína, hidratos de carbono complexos, minerais e fibra. Outros compostos bioativos que se encontram nos feijões são os inibidores enzimáticos, lectinas, fitatos, oligossacáridos e polifenóis, que desempenham um papel importante no metabolismo humano. Os compostos fenólicos identificados são a quercetina, 10.9 µg/g, campferol, 52.3 µg/g, ácido p-cumárico, 10.1 µg/g, ácido ferúlico, 9.6 µg/g, ácido p-hidroxibenzoico, 5.4 µg/g, ácido vanílico, 18.2 µg/g, rafinose, 8.5 mg/g, estaquiose, 56.3 mg/g, verbascose, 5.5 mg/g, e ácido fítico 11.5 mg/g (23). As vagens contêm o alcaloide trigonelina (Figura 18) e vários aminoácidos (18).



**Figura 18. Estrutura química da trigonelina.**

Existem dois mecanismos de ação principais atribuídos a *Phaseolus vulgaris*:

- Inibição da amílase pancreática: A faseolamina, uma glicoproteína, é responsável pelo efeito dose dependente na diminuição da absorção da glucose e digestão dos amidos da dieta (39).
- Redução do apetite: A fitohemaglutinina é uma lectina presente em grandes quantidades em *P. vulgaris*. A sua ligação às células epiteliais do estômago e ao bordo

em escova intestinal, cego e cólon, resultam na libertação de colecistocininas e péptidos semelhantes ao glucagon, levando indiretamente a uma redução do apetite, logo a uma diminuição de energia consumida e perda de peso (18,23).

Carai *et al.* realizaram estudos sobre os alegados efeitos do feijão comum na obesidade, como a atividade inibitória da  $\alpha$ -amílase ou os efeitos mediados pela lectina. Encontra-se descrito que o metabolismo dos amidos é afetado pela inibição da  $\alpha$ -amílase, o que leva a uma redução da conversão de hidratos de carbono em energia e massa corporal. O ensaio clínico revelou um aumento do hidrogénio no ar respirado após consumo de uma refeição rica em amidos em conjunto com um inibidor de  $\alpha$ -amílase extraído do *P. vulgaris*. O hidrogénio presente na respiração está inversamente relacionado com a absorção dos hidratos de carbono, pelo que um aumento indica uma diminuição da absorção dos hidratos de carbono e/ou do seu metabolismo (18).

Além do seu efeito anti-obesidade, também tem sido referido pela sua capacidade em alterar alguns fatores de risco cardiovascular, por exemplo, através da regulação da biossíntese lipídica (23). Alguns estudos mostraram atividade anti-inflamatória através dos marcadores de inflamação nos lipopolissacarídeos induzidos pelos macrófagos RAW 264.7. Há também registo da inibição da expressão da ciclooxygenase 2, da produção de prostaglandina E2, da expressão de eNOS e da produção de óxido nítrico. Também foi observada uma inibição da transativação do NF-kB e da translocação da subunidade NF-kB p65. No estudo de Hernández-Saavedra *et al.*, com ratos diabéticos, foi sugerido que o consumo de *P. vulgaris* estaria relacionado com uma proteção das células  $\beta$  pancreáticas (Tabela 6) (23).

Existem vários estudos em animais que demonstraram uma diminuição do peso corporal ganho, com concomitante redução da quantidade de lípidos e redução da ingestão de comida (18).

Os estudos em humanos referidos na Tabela 6 não apresentaram efeitos adversos com o consumo de *Phaseolus vulgaris*, no entanto, o consumo prolongado de fitohemaglutinina pode ter efeitos tóxicos, como perda de músculo-esquelético, proteínas e outros problemas intestinais, como a absorção de nutrientes, podendo levar a uma malnutrição. Ainda não foram estabelecidas doses de segurança pelo que são necessários mais estudos para um consumo seguro (18).

**Tabela 6. Alguns estudos científicos com *Phaseolus vulgaris*.**

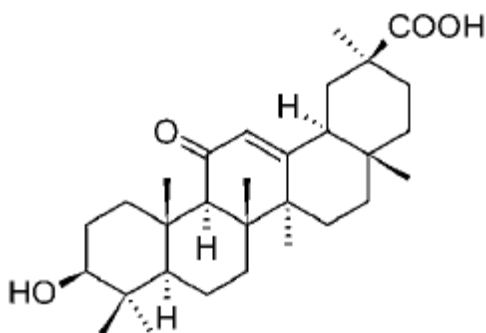
<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos e ratinhos obesos	Feijão seco cozinhado. (Dose e duração variável com o grupo)	Redução do CT plasmático, LDL, peso corporal e gordura corporal; HDL e triglicéridos sem alteração.		(23,40)
Ratos com diabetes	25% de farinha preta de <i>P. vulgaris</i> cozinhada	Diminuição da glucose (22.8 %), triglicéridos (21.9 %), CT (29.9 %) e LDL (56.1 %), comparado com controlo diabético.		(23)
Ratinhos obesos	Administração em ciclos de extratos secos de <i>P. vulgaris</i> (50 e 500 mg/kg) durante 3 ciclos de 5 dias de tratamento seguidos de 20 dias sem tratamento.	Diminuição dose dependente de comida diária ingerida (17% para a dose de 50 mg/kg e 33% para a dose de 500 mg/kg); Redução do peso corporal em 40% para ambas as doses.		(18,23)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 60 Indivíduos obesos Dieta rica em hidratos de carbono (2000 a 2200 calorias) (controlado por placebo)	30 dias	445 mg de extrato de <i>P. vulgaris</i>	Redução do peso corporal (4%), IMC, da massa gorda (10%), e do perímetro da cintura (3%) e anca (1.3%).	(18,23)
Estudo aleatorizado com dupla ocultação: 27 indivíduos obesos (controlado por placebo)	8 semanas	1500 mg de extrato da planta, 2x/dia às refeições	Redução de peso superior ao grupo placebo em 129% e níveis séricos de triglicéridos reduzidos em média em 26.3 mg/dl.	(32)

#### 4.6. *Glycyrrhiza glabra*

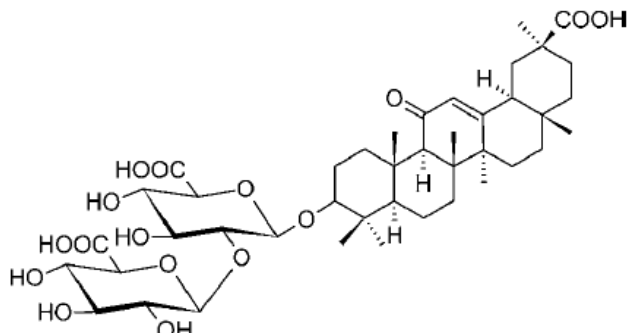


**Figura 19.** *Glycyrrhiza glabra* e as suas raízes.

O alcaçuz pertence à família Fabaceae, sendo a sua raiz a parte da planta mais interessante para o efeito aqui discutido (Figura 19)(22,41). Tem origem no sudoeste e centro asiático, bem como na região mediterrânea, sendo hoje em dia cultivada em muitas partes do mundo. O seu uso vai desde a alimentação, tabaco, como potenciador do sabor nas indústrias farmacêuticas, até à medicina tradicional. O seu efeito prende-se com o metabolismo do cortisol, que está envolvido na acumulação de triglicéridos nos adipócitos e na diferenciação dos pré-adipócitos. Os principais componentes presentes nas suas raízes que têm sido investigados são o ácido glicirrezínico (Figura 20), a glicirrizina (Figura 21) e o óleo rico em flavonoides. Num estudo foram isolados 12 flavonoides das raízes: hispaglabradina, glabrol, 4'-O-metoxiglabridina, glabridina, 4',7-di-hidroxiflavona, 7-hidroxi-4'-metoxiflavona, liquiritigenina, isononina, sendo que os quatro compostos que apresentavam potencial de inibição da lipase pancreática eram: isoliquiritigenina ( $7,3 \pm 0,7$ ), 3,30,4,4'-tetra-hidroxi-2-metoxalcona ( $35,5 \pm 0,5$ ), licurosida ( $14,9 \pm 0,8$ ) e isoliquiritoside ( $37,6 \pm 0,7$ ) (18).



**Figura 20.** Estrutura química do ácido glicirrezínico.



**Figura 21.** Estrutura química da glicirrizina.

A glabridina participa na regulação do gasto de energia através de duas interações principais, a estimulação da atividade da AMPK e da regulação do PPAR- $\gamma$ . Desta forma, há uma

regulação dos genes implicados no metabolismo lipídico e na diferenciação dos adipócitos, podendo diminuir a adiposidade e a resistência à insulina. A glabridina também demonstrou em experiências *in vivo*, a capacidade de aumentar a tolerância à glucose em ratinhos e o armazenamento de glicogénio no fígado e músculo. Tanto a glabridina como extratos enriquecidos com glabridina demonstraram atividade anti-aterogénica e anti-inflamatória (14).

O tipo de solvente utilizado na extração influencia a composição do extrato final de *Glycyrrhiza glabra* e o seu efeito. Foram realizados estudos em animais com compostos potencialmente inibidores da lipase pancreática e com extratos de alcaçuz obtidos com diclorometano, acetato de etilo e metanol. Todos os compostos e extratos demonstraram um menor ganho de peso, 13,6 a 28,2 g, quando comparado com o grupo da dieta hiperlipídica, cerca de 64.2 g, bem como com o grupo controlo normal, com um aumento de cerca de 36.2 g, sendo que o extrato de acetato de etilo foi o mais eficiente (18).

No estudo de Armanini *et al* (Tabela 7), em que foi investigado o efeito tóxico do ácido glicirretínico em creme, o efeito obtido foi atribuído à inibição da 11b-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 ao nível das células lipídicas. Esta enzima regula a atividade do cortisol, que está envolvido na distribuição e deposição de gordura. Assim, ao bloquear a enzima, há uma redução da disponibilidade do cortisol ao nível dos adipócitos. Neste estudo não foram registados efeitos sistémicos, possivelmente devido ao facto da substância penetrar apenas na camada de gordura superficial, uma vez que a camada de gordura mais profunda se manteve estável (18,42).

**Tabela 7. Alguns estudos científicos com *Glycyrrhiza glabra*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica	2% de óleo de flavonoides do alcaçuz	Diminuição do peso do tecido adiposo e de triacilgliceróis; O peso corporal final e a ingestão de alimentos não sofreram alterações.		(18)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>

Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 18 mulheres saudáveis, IMC normal (com grupo placebo)	1 mês	Creme com 2.5% de ácido glicirretínico aplicado na coxa (aplicação diária de 80 mg)	Redução significativa da camada de gordura superficial e na circunferência da coxa tratada.	(18,42)
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 84 indivíduos com excesso de peso, IMC 24 a 30 kg/m <sup>2</sup>	8 semanas	Cápsulas com óleo de flavonoides do alcaçuz: 300, 600 ou 900 mg/dia	Maior efeito no grupo com maior dosagem: diminuição do peso corporal, IMC, CT e LDL. Em todos os grupos: diminuição da gordura corporal total e visceral. Sem efeitos na ingestão de alimentos.	(18,43)

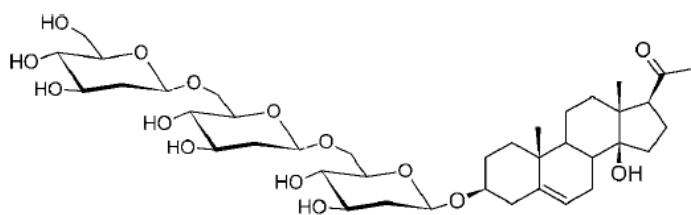
Relativamente à segurança desta planta para consumo humano, não foram registadas alterações clínicas significativas na hematologia, bioquímica, fisiologia ou nas análises à urina, quer existindo um consumo excessivo de 1800 mg por dia durante 4 semanas, quer seja num consumo prolongado de 300 mg por dia durante 12 semanas, quer numa dose única aumentada até 1200 mg. Estão atribuídos ao ácido glicirrízico efeitos hipermineralocorticóides adversos, no entanto o óleo rico em flavonoides não apresenta este risco, uma vez que esta substância é maioritariamente removida pelos processos de preparação do óleo. De qualquer forma, está descrito que doses até 10 mg de ácido glicirrízico são seguras em adultos e que uma ingestão de 0.015 a 0.229 mg/kg/dia de glicirrizina é aceitável (18).

#### 4.7. *Caralluma fimbriata*

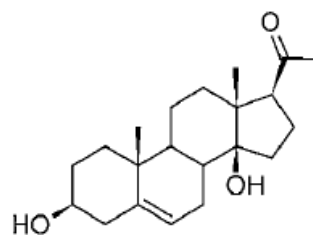


**Figura 22. *Caralluma fimbriata***

*Caralluma fimbriata* (Figura 22)(44) é um cato original da Índia usado na medicina tradicional para a obesidade, sendo conhecido pela sua capacidade em suprimir o apetite. Pertence à família Asclepiadaceae (45). Fazem parte da sua constituição química vários glicosídeos pregnanos, tendo sido isolados desta planta: o caralumósido A (Figura 23) e B, caraumbelogenina (Figura 24), boucerina, caraumbelósido I, II e III, e boerharigenina B. Estas substâncias ainda não foram investigadas individualmente para determinar a sua atividade anti-obesidade (18).



**Figura 23. Estrutura química do caralumósido A.**



**Figura 24. Estrutura química de caraumbelogenina.**

Os seus mecanismos de ação incluem:

- Inibição do apetite: O efeito é atribuído aos glicosídeos pregnanos, não se conhecendo exatamente o seu mecanismo de ação.
- Regulação da diferenciação dos adipócitos: Alguns estudos demonstraram que os glicosídeos pregnanos estão envolvidos na inibição da proliferação, diferenciação e maturação dos adipócitos. Os glicosídeos pregnanos inibem a divisão celular dos pré-adipócitos numa fase precoce da adipogénese, sugerindo-se como o seu mecanismo de ação provável, a regulação negativa da CDK, que regula o ciclo celular, ou a inibição da entrada do complexo ciclina D1-CDK6 para o núcleo, que regula a progressão da fase G1 (46,47).

Foram encontradas referências a três estudos realizados em humanos, sendo que em dois deles houve alguns resultados positivos e num não se obteve alterações significativas nos

parâmetros analisados (Tabela 8). No segundo estudo em humanos referido na Tabela 8, realizado por Astell *et al.*, é importante referir que se monitorizou o exercício e a dieta semanalmente em ambos os grupos, estando esta variável controlada. No grupo experimental a única alteração no apetite registada foi a palatabilidade, que tal como no outro estudo com resultados positivos, demonstrou-se como uma redução do desejo por alimentos habitualmente mais apetecíveis e menos saudáveis (18,46). No terceiro estudo, de Khajuria *et al.*, ambos os grupos apresentaram resultados finais semelhantes, pelo que os parâmetros não foram estatisticamente significativos. Neste estudo não foi demonstrada nenhuma modificação no apetite (45).

**Tabela 8. Alguns estudos científicos com *Caralluma fimbriata*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos obesos (com grupos controlo)	Extrato de <i>C. fimbriata</i> administrado por gavagem em 3 doses (25, 50, 100 mg/Kg peso corporal/dia), durante 90 dias	Inibição dose-dependente de ingestão de comida; Prevenção do aumento de peso total e massa gorda; Inibição da resistência à leptina e redução dos seus níveis.		(46,48)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 50 indivíduos (controlado por placebo)	2 meses	Cápsulas com 500 mg de extracto de <i>C. fimbriata</i> , 2x/dia (40 partes de etanol e 60 partes de água)	Diminuição do peso corporal (2 kg), IMC e perímetro da cintura e da anca. Quando comparado com controlo, apenas redução do perímetro da cintura e do apetite significativas. Não houve alterações nos valores lipídicos.	(18)



Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 33 indivíduos (20-59 anos, IMC > 25 Kg/m <sup>2</sup> , perímetro abdominal > 94 cm nos homens e > 80 cm nas mulheres) Dieta hipocalórica (controlado por placebo)	12 semanas	Cápsulas com 500 mg de extracto de <i>C. fimbriata</i> , 2x/dia	Diminuição do perímetro abdominal, redução do tecido adiposo central e palatabilidade.	(46)
Estudo aleatorizado, com ocultação simples: 89 indivíduos obesos e com excesso de peso (controlado por placebo)	12 semanas	Cápsulas com 500 mg de extracto de <i>C. fimbriata</i> , 2x/dia	Ambos os grupos apresentaram redução no peso, índice de massa corporal e perímetro da cintura e da anca.	(45)

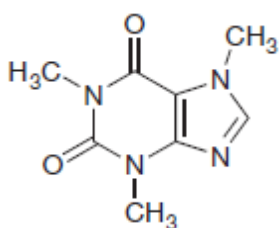
Relativamente à segurança, não foram registadas alterações bioquímicas e clínicas significativas. O extrato de *C. fimbriata* foi bem tolerado e os efeitos adversos registados foram de natureza suave e transitória, tendo sido relatados em ambos os grupos como distensão abdominal, flatulência, obstipação e gastrite (18,45).

#### 4.8. *Coffea canephora robusta*

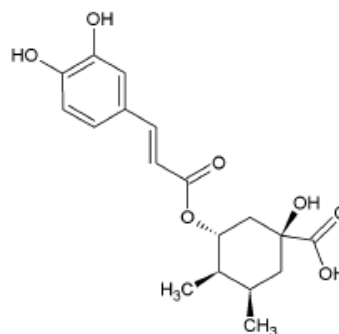


**Figura 25.** *Coffea canephora robusta*

A planta do café verde (Figura 25)(49) pertence à família Rubiaceae e ao género *Coffea*. O café, além da cafeína (Figura 26), contém muitos polifenóis, especialmente ácidos clorogénicos (ACG), que incluem todo o conjunto de ésteres hidroxicinâmicos com ácido quínico: cafeoilquínicos, dicafeoilquínicos, feruloilquínicos e coumaroilquínicos. O isómero presente em maior quantidade nos grãos do café verde, entre 76 e 84% dos ACG totais, é o ácido 5-cafeoilquínico e por isso é muitas vezes referido como ácido clorogénico, apesar de esse termo incluir outras substâncias (Figura 27)(50). A ingestão diária de ácido clorogénico em pessoas com hábitos de ingestão de café varia entre 0.5 e 1 g e depende da variedade do café. Alguns estudos reportam que os grãos de *Coffea robusta* verdes têm a maior quantidade de ACG, enquanto o *Coffea arabica* contém a menor quantidade (51). O extrato de café verde tem origem nos grãos de café não torrados e tem sido comercializado tanto na forma descafeinada como com cafeína. O ácido clorogénico também está presente no café torrado mas em menores quantidades pois grande parte é destruída durante o processo. O método tradicional de extração do grão de café verde envolve o uso de álcool como solvente (52).



**Figura 26. Estrutura química da cafeína.**



**Figura 27. Estrutura química do ácido 5-cafeoilquínico.**

O ACG é conhecido pela sua capacidade antioxidante, demonstrada pela sua capacidade de eliminar os radicais livres *in vitro* e por aumentar a capacidade antioxidante do plasma *in vivo*, tendo também capacidade anti-inflamatória e anti-carcinogénica. O seu uso foi proposto como benéfico em casos de diabetes tipo 2, obesidade, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, função endotelial e pressão arterial (51,52). Assim, os mecanismos propostos para os efeitos do café verde na perda de peso incluem:

- Efeito lipolítico nos adipócitos e a diminuição da lipase pancreática;
- Inibição da síntese de ácidos gordos, da hidroximetilglutaril-CoA redutase e ACAT, envolvidos na biossíntese do colesterol endógeno;
- Aumento na  $\beta$ -oxidação;
- Promoção da expressão do PPAR- $\alpha$  no fígado (39).

A cafeína presente no café também poderá reduzir a obesidade ao estimular a secreção de catecolamina, um importante regulador da lipólise. No entanto, Song *et al.* observaram que o extrato de café verde descafeinado reduzia a acumulação de gordura visceral num ratinho obeso, possivelmente devido à atenuação dos genes envolvidos na adipogênese e inflamação do tecido adiposo amarelo, revelando que os efeitos anti-obesidade se devem ao ACG e não apenas à cafeína (51).

O extrato de café verde em animais foi descrito como tendo influência na concentração de glucose pós-prandial e na concentração lipídica no sangue. Pensa-se que seja por via da redução da absorção de glucose no intestino, provocado pela dispersão do gradiente eletroquímico de sódio, que motiva um aumento da entrada de glucose nos enterócitos. Sugeriu-se também que o extrato de café verde inibe a atividade enzimática da glucose-6-fosfatase hepática, que está envolvida na hemóstase da glucose (52). Cho *et al.*, também referem que o efeito anti-obesidade poderá ser devido à supressão da acumulação de triglicéridos hepáticos, regulação dos níveis de adipocinas e aumento da expressão hepática do PPAR- $\alpha$ , aumentando a oxidação dos ácidos gordos no fígado e a diminuição da biossíntese de ácidos gordos e colesterol. No entanto, é importante referir que existem estudos onde não foram observadas alterações no peso corporal nem no apetite com o uso de extrato de café verde e ácido clorogénico (51,52).

Relativamente aos poucos estudos realizados em humanos, a maior parte obteve resultados favoráveis com o uso do café verde no tratamento da obesidade. Onakpoya publicou um artigo em que comparou os resultados de 3 estudos em humanos e notou que a redução de peso rondava os 2.5 kg, e que os resultados obtidos eram encorajadores. No entanto, existem dois estudos em humanos que não revelaram perda de peso com o consumo de ACG (Tabela 9) (51).

Devido aos poucos estudos existentes, não se sabe em que situações o consumo de ácido clorogénico e café verde deixa de ser beneficiador. A absorção e o metabolismo dos ácidos clorogénicos diferem muito de indivíduo para indivíduo pelo que poderá justificar a diferença encontrada entre os estudos. Relativamente aos efeitos adversos, já foram descritos alguns como cefaleias, diarreia, infeções do trato urinário e complicações com doses elevadas em pessoas com estômago sensível (51,52). Concluindo, o consumo prolongado de café verde descafeinado foi efetivo na diminuição do peso corporal, no entanto os dados são limitados e incompletos. Por exemplo, não foram encontrados estudos que abordem os efeitos da ingestão de ACG na termogénese, apetite e saciedade (51).

**Tabela 9. Alguns estudos científicos com Café verde.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratinhos obesos Dieta hiperlipídica (com grupo controlo)	Extrato de grão de café verde: 50, 100 e 200 mg/kg	Diminuição do peso corporal, do fígado e do tecido adiposo; Diminuição da expressão de genes de mRNA na adipogénese e metabolismo dos adipócitos no tecido adiposo e hepático; Menor massa gorda que grupo controlo.		(53)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado: 30 indivíduos com excesso de peso (Grupo controlo com café arabica)	12 semanas	Café rico em ACG (200 mg/dia) (Arabica + Robusta)	Diminuição do peso corporal superior ao grupo placebo em 3.7 kg.	(51,54)
Estudo aleatorizado: 50 indivíduos com excesso de peso Dieta hipocalórica (controlado por placebo)	60 dias	Extrato de café verde rico em ACG, 2x/dia	Diminuição de peso corporal, superior ao grupo placebo em 2.55 kg, e do rácio de massa muscular/massa gorda.	(51)
Estudo aleatorizado, cruzado: 18 indivíduos saudáveis (grupo controlo com café preto)	2 semanas	40 g/dia café distribuído por 4 tomas	Diminuição do IMC e gordura abdominal	(51,55)
Estudo aleatorizado: 28 indivíduos com hipertensão (controlado por placebo)	12 semanas	Extrato de café verde em sumos de fruta e vegetais (140 mg ACG/dia)	Redução da pressão arterial; Sem alteração do IMC	(51)

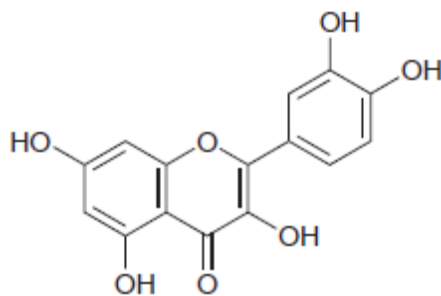
Estudo aleatorizado: 30 indivíduos saudáveis	4 semanas	Café rico em ACG (4.5 mmol/L)	Não se observaram alterações no peso corporal no grupo com ACG	(51,56)
--	-----------	-------------------------------	--	---------

#### 4.9 *Cynara scolymus*



**Figura 28. *Cynara scolymus***

A alcachofra (Figura 28)(57) faz parte da composição de muitos suplementos que afirmam ter propriedades anti-obesidade, sendo das mais consumidas em alguns países da Europa (6). É uma planta herbácea perene, da família Compositae, originária do sul mediterrâneo. É usada para fins alimentícios e medicinais, sendo que a parte da planta mais usada para fins medicinais são as folhas. É usada como colerético, hepatoprotetor, estimulador da função urinária, antioxidante, anti-inflamatório e como inibidor da biossíntese do colesterol (58). Estudos *in vitro* e em animais também demonstraram um efeito hipoglicemiante de *Cynara scolymus* (59). Muitos estudos defendem que os princípios ativos desta planta serão os compostos fenólicos que se encontram principalmente nas folhas e não nas brácteas de *C. scolymus*. Outros compostos ativos encontrados são a quercetina (Figura 29)(12), cinarina, 7-glucósido de apigenina e o ácido clorogénico. A presença destes compostos no extrato depende do solvente extrator utilizado (58). O ácido clorogénico, já referido anteriormente, é um inibidor da glucose 6-fosfatase translocase, que regula a homeostase da glucose sanguínea. Os derivados do ácido dicafeoilquinico presentes na *Cynara scolymus* também têm um papel hipoglicemiante na atividade da  $\alpha$ -glucosidase e no catabolismo dos hidratos de carbono da dieta (59).



**Figura 29. Estrutura química da quercetina.**

O extrato etanólico das folhas de *C. scolymus*, onde estão presentes glicósidos cardíacos, triterpenoides, saponinas, flavonoides, alcaloides e taninos, demonstraram atividade antioxidante e de inibição *in vitro* da actividade da  $\alpha$ -amilase com  $IC_{50}=72,22 \mu g/\mu L$ .

Tanto no estudo em animais como no estudo em humanos (Tabela 10) houve alteração dos parâmetros lipídicos mas o efeito na redução de peso foi contraditório. No estudo com animais não houve alteração do peso, tendo o efeito de *C. scolymus* sido confirmado histologicamente (58). Num estudo em humanos, pelo contrário, foi observado uma diminuição do peso corporal. No extrato utilizado estavam presentes o ácido dicafeoilquinico e vários flavonoides. Os autores sugerem que a diminuição de peso poderá ser devida à diminuição da sensação de apetite registada, sendo que os resultados obtidos, mediados pela ação colerética, também foram demonstrados noutros estudos em animais e humanos (59).

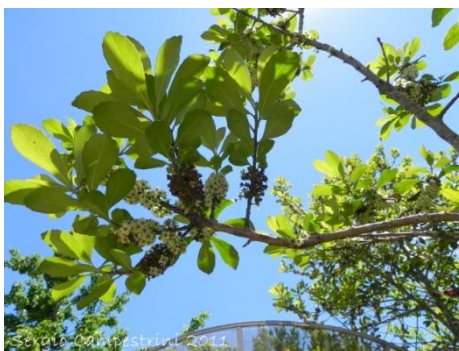
**Tabela 10. Alguns estudos científicos com *Cynara scolymus*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos diabéticos	Extrato de etanol das folhas de <i>C. scolymus</i> (200-400 mg/kg), durante 28 dias	Diminuição dos níveis de $\alpha$ -amílase sérica, níveis de glucose sanguínea, CT (18,11%), triglicéridos (60,47%) e LDL (37,77%), comparado com grupo controlo. Existência de atividade antioxidante: aumento da atividade da catalase, da superóxido dismutase e do glutatião no fígado, rim e pâncreas. Aumento de peso, comparado com os grupos controlo.		(58)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>

Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 55 indivíduos obesos com intolerância à glucose em jejum, Dieta equilibrada (controlado por placebo)	60 dias	600 mg/dia em 3 doses diárias de extrato etanólico de brácteas e flores de <i>C. scolymus</i>	Diminuição superior de IMC, glucose, insulina, Hb A1c e ADAG no grupo tratado; Redução dos parâmetros lipídicos, principalmente LDL e CT; HDL sem alteração.	(59)
--	---------	---	--	------

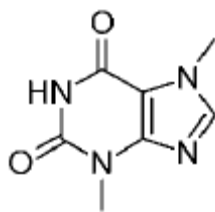
Não foram observados efeitos adversos com a toma do extrato de *C. scolymus* (59).

#### 4.9. *Ilex paraguariensis*



**Figura 30. *Ilex paraguariensis***

*Ilex paraguariensis* (Figura 30)(60), mais conhecida como Erva-mate pertence à família Aquifoliaceae e é originária da América do Sul. As suas folhas são muito consumidas sob a forma de bebida nestes países, mas também na Europa e América do Norte (61). Tradicionalmente são usadas como estimulantes do sistema nervoso central, para a fadiga física e mental, como diuréticos e em preparações para a redução de peso (23). O princípio ativo principal é a cafeína, tendo também na sua constituição teobromina (Figura 31) e teofilina. Além disso, é constituída por ácidos fenólicos, flavonoides (quercetina, rutina e campferol), taninos e saponinas triterpenoides (18). Os extratos de Erva-mate são ricos em derivados de cafeína, como os ácidos clorogénicos que podem contribuir para o efeito hipocolesterolémico e redutor de peso (23,61).



**Figura 31. Estrutura química da teobromina.**

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a erva-mate modula as vias de sinalização, tem atividade quimiopreventiva, aumenta a motilidade intestinal, tem efeitos vasodilatadores, inibe a glicação, inibe o stress oxidativo e tem efeitos anti-inflamatórios. A erva-mate também suprime o aumento do peso corporal, a acumulação de gordura visceral e diminui os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e LDL (61).

No primeiro estudo em ratinhos obesos referido na Tabela 11, a erva-mate foi descrita como tendo a capacidade de diminuir a diferenciação dos pré-adipócitos e reduzir a acumulação de lípidos nos adipócitos. A informação obtida com o estudo também revelou alterações na ingestão de comida, resultando num aumento de energia gasto, que pode ser causa do aumento do metabolismo basal pela erva-mate (62). O segundo estudo referido, de Pang *et al.*, também revelou um aumento da regulação de PPAR $\gamma$ 2, SREBP1, FAS e HMR, mas sem afetar o C/EBP $\alpha$  e o TNF $\alpha$ . A suplementação aumentou a fosforilação do AMPK, aumentando a oxidação dos ácidos gordos (18). No terceiro estudo representado na tabela, Lima *et al.* reportaram uma melhoria no perfil inflamatório no grupo tratado, com diminuição do TNF- $\alpha$  e aumento do IL-10. Seo *et al.* sugerem que o efeito na ingestão de comida é o principal mecanismo anti-obesidade do *I. paraguariensis*, pois no seu estudo com ratos melhorou o conteúdo do neuropeptídeo Y e pode contribuir para a correção de hiperfagia, independentemente da ação da leptina (23).

**Tabela 11. Alguns estudos científicos com *Ilex paraguariensis*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Ratinhos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica	0.5, 1 ou 2 g/kg extrato de erva-mate/kg peso corporal, via intragástrica, durante 4 semanas	Diminuição do peso corporal, CT, triglicéridos, níveis de leptina e glucose sanguínea e ingestão de comida; Maior gasto de energia.	(61,62)



24 Ratinhos obesos	0.24% extrato de <i>I. paraguariensis</i> na dieta, durante 60 dias	Diminuição da ingestão de comida, peso corporal ganho, gordura visceral, tamanho dos adipócitos, concentrações lipídicas sanguíneas e hepáticas, e níveis de glucose, insulina e leptina no sangue.		(18,63)
Ratos obesos	Solução de <i>I. paraguariensis</i> 1 g/kg peso corporal, 1x/dia, durante 30 dias, via gavagem intragástrica.	Diminuição do peso corporal (11 %) e da ingestão de comida (25 %), comparado com controle. Diminuição dos triglicéridos séricos, glucose e insulina sérica.		(23)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 25 indivíduos com excesso de peso (controlado por placebo)	12 semanas	3 cápsulas/dia antes das refeições; Extrato aquoso de erva-mate com 35 mg/g de ácido clorogénico.	Diminuição da massa gorda corporal, % de gordura corporal e RCA.	(61)

Relativamente aos efeitos adversos, estes não foram descritos nos trabalhos consultados.

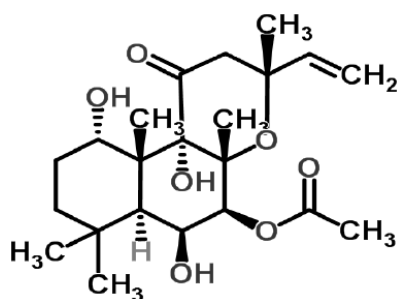
Como o estudo em humanos foi realizado com um número reduzido de indivíduos e não houve controlo da dieta, este poderá não se aplicar a toda a população (61). A erva-mate poderá ter características úteis para o uso no tratamento da obesidade ou da diabetes, sendo necessários mais e melhores estudos (62).

#### 4.10. *Coleus forskohlii*



**Figura 32. *Coleus forskohlii***

*Coleus forskohlii* (Figura 32)(64), da família Lamiaceae (família da hortelã) e género Solenostemon, é natural do Nepal, Índia e Tailândia. É usado na medicina tradicional hindu para tratar epilepsia, insónia, bronquite e asma, doenças cardíacas, cólicas abdominais, entre outros. Foi isolado das suas raízes o diterpeno forskolina (Figura 33), que se pensa ter atividade anti-obesidade (65). Este composto é conhecido por ativar a cAMP através da atuação direta na enzima adenilato ciclase. A ativação do cAMP, ativa a lipase sensível a hormonas, pela fosforilação da proteína cinase A, provocando a libertação dos ácidos gordos armazenados no tecido adiposo, o aumento da taxa metabólica basal e regula a resposta termogénica em relação à comida (18,39).



**Figura 33. Estrutura química da forskolina.**

Vários estudos investigaram o efeito de *C. forskohlii* e da forskolina em indivíduos masculinos e femininos, obtendo alguns resultados na diminuição do peso e gordura corporal numa forma dose-dependente com a toma de 25 a 50 mg de forskolina por dia, sem ter em conta modificações de estilo de vida (18). No entanto, há uma diferença de efeito entre géneros, uma vez que o estudo realizado apenas com homens obesos obteve uma diminuição da gordura corporal e aumento de massa magra, enquanto no ensaio com mulheres obesas a forskolina diminuiu o aumento de peso, mas não houve alterações significativas na gordura corporal ou massa gorda (Tabela 12) (39).

**Tabela 12. Alguns estudos científicos com *Coleus forskohlii*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos ovariectomizados	50 g/kg de extrato de <i>Coleus forskohlii</i>	Redução no peso corporal, ingestão de comida e na acumulação de gordura.		(18)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aberto: 12 participantes terminaram o estudo	8 semanas	500 mg de extracto de <i>C. forskohlii</i> com 10% forskolina, 2x/dia com refeições.	Redução do IMC ( $0.93 \text{ kg/m}^2$ ), peso corporal (2.37 kg), teor de gordura (1.87 kg), massa magra corporal (0.41 kg) e taxa metabólica basal (15.2 kcal).	(65,66)
Estudo com dupla ocultação e aleatorizado: 23 Mulheres (com grupo placebo)	12 semanas	ForsLean™: 250 mg de extracto de <i>C. forskohlii</i> a 10%, 2x/dia	Sem redução de peso significativa, mas poderá contribuir para a redução do ganho de peso.	(65,67)
30 Homens obesos ou com excesso de peso (com grupo placebo)	12 semanas	250 mg de extracto de <i>C. forskohlii</i> com forskolina a 10%, 2x/dia	Diminuição da percentagem de gordura corporal e massa gorda; Alteração da massa óssea; Aumento de massa magra corporal e dos níveis de testosterona sérica livre no grupo tratado.	(18,68)

Estudo com dupla-ocultação, aleatorizado: 30 indivíduos Dieta hipocalórica.	12 semanas	250 mg de extracto de <i>C. forskohlii</i> com 10% forskolina, 2x dia com refeições.	Melhoria na resistência à insulina e níveis de insulina; Aumento do HDL em ambos os grupos; Diminuição da ingestão de gorduras, gorduras saturadas, hidratos de carbono e colesterol no grupo experimental. Poucos efeitos antropométricos.	(65)
--	------------	--	---	------

Não foram registados efeitos adversos significativos, sendo que a LD<sub>50</sub> da forskolina é 3100 mg/kg (18,39).

Devido aos resultados conflituosos entre géneros diferentes e ao número reduzido de participantes, ainda não é possível retirar conclusões sobre o efeito da forskolina na diminuição do peso corporal, apesar de haver algum efeito registado tendo em conta a manutenção do peso (39).

#### 4.11. *Aloe barbadensis*

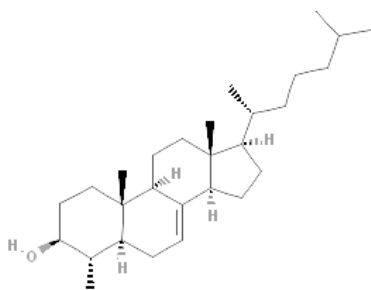


**Figura 34.** *Aloe barbadensis*

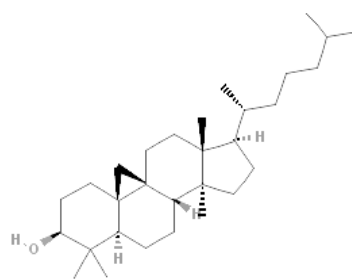
A planta *Aloe barbadensis*, também conhecida como *Aloe vera*, ou apenas aloé (Figura 34), é uma das plantas incluídas em suplementos para perda de peso, sendo as suas folhas a parte utilizada (6). Pode-se obter o látex, da parte externa das folhas, ou o gel, pela composição interna (69). Pertence à família Liliaceae e é muito usada na produção de comida e bebidas, produtos farmacêuticos e cosméticos. Tem sido usada em todo o mundo devido aos seus efeitos antitumorais, anti-infecciosos, anti-inflamatórios, antioxidantes e laxativos, tendo recentemente sido reportado o seu efeito anti-obesidade (23). O aloé inclui vários

componentes, nomeadamente fitosteróis, como o lofenol (Figura 35)(70), 24-metil-lofenol, 24-etil-lofenol, cicloartanol (Figura 36)(71) e 24-metilenocicloartanol, antraquinonas, hidratos de carbono, cromonas, enzimas, compostos inorgânicos, lípidos, taninos, aminoácidos, proteínas, sacarídeos, vitaminas, pectinas, hemiceluloses, glucomanano, acemanano e derivados da manose. Os mecanismos anti-obesidade propostos incluem:

- A estimulação do consumo de energia.
- A regulação da expressão dos genes hepáticos de enzimas lipogénicas (ACC, FAS) e do fator de transcrição SREBP-1, que diminuem significativamente após administração dos esteróis do aloé, e pelo aumento da  $\beta$ -oxidação hepática das enzimas ACO, CPT1, PPAR $\alpha$  (23).
- Efeito laxativo pelos seus constituintes antraquinónicos, nomeadamente aloína A e B, existentes na camada celular externa da planta. Provoca o aumento do conteúdo de água intestinal, secreção de muco e aumento do peristaltismo (72).



**Figura 35. Estrutura química do lofenol.**



**Figura 36. Estrutura química do cicloartanol.**

Vários estudos científicos mostraram os efeitos benéficos do aloé, não só na obesidade mas também noutras doenças metabólicas (Tabela 13). Alguns estudos consultados mostraram uma diminuição da glucose sérica, CT e triglicéridos em ratos diabéticos comparado com o controlo. Por outro lado, o tratamento com o extrato do gel de Aloé tem influência no stress oxidativo, uma vez que diminui os níveis séricos dos seus marcadores, como o malondialdeído, aumenta os níveis de óxido nítrico sérico e a atividade antioxidante (23).

**Tabela 13. Alguns estudos científicos com *Aloe barbadensis*.**

<b>Estudos científicos em animais:</b>	<b>Suplemento</b>	<b>Observações</b>		<b>Referências</b>
Ratos obesos	Pó de <i>A. vera</i> gel, 20 ou 200 mg/kg/dia, durante 90 dias	Diminuição ligeira no peso corporal mas redução significativa da gordura subcutânea (41 % em ambas as doses) e visceral (16 e 30%) para a dose de 20 e 200 mg/kg/dia, comparado com o controlo obeso.		(23)
Ratos diabéticos obesos	Lofenol e cicloartanol isolados do Aloé, 25 µg/kg/dia, 1x/dia, durante 44 dias	Redução significativa do peso da gordura visceral (26 %), superior ao controlo obeso.		(23)
<b>Estudos científicos em humanos:</b>	<b>Duração</b>	<b>Dose</b>	<b>Observações</b>	<b>Referências</b>
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 60 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia. (controlado por placebo)	2 meses	<i>A. vera</i> gel cápsulas 300 mg/12 h	Diminuição da glucose em jejum, HbA1c, CT e LDL.	(23,73)
Estudo aleatorizado, com dupla ocultação: 122 Indivíduos com excesso de peso, com diabetes ou pré-diabetes (controlado por placebo)	8 semanas	<i>Aloe vera</i> gel, 147 mg/cáps., 2 cápsulas ao pequeno-almoço e 2 cápsulas ao jantar	Redução do peso corporal, massa gorda, insulina sérica e resistência à insulina.	(23,74)

Não foram reportados efeitos adversos nos estudos discutidos, o que se pode dever às propriedades do gel do aloé, que não apresenta toxicidade quando administrado por via tópica e oral. No entanto, os derivados antraquinónicos presentes provenientes do látex, quando consumidos de forma contínua podem levar a danos no ADN e cancro, devendo ser evitado o seu uso como laxativo (75).

## 5. Discussão

A composição dos produtos naturais pode variar dependendo da parte da planta usada, do tempo da colheita, da quantidade dos compostos químicos presentes, do tipo de extrato e da forma de consumo. Por esse motivo, os resultados dos ensaios clínicos podem diferir, sendo bastante importante que todas as informações referidas anteriormente sejam explicadas no estudo (76).

Para a maioria das plantas utilizadas referidas neste trabalho, o tipo de estudos realizados não apresenta evidência suficiente, pelo que não permite tirar grandes conclusões sobre a sua utilização no tratamento da obesidade. No entanto, permitem perceber que têm potencial para serem utilizadas, necessitando obviamente de mais e melhores estudos.

Existem algumas variáveis que devem ser controladas de forma a não comprometer a interpretação do estudo:

- Relativamente aos participantes, na maioria dos estudos é reconhecido pelos seus autores que o número é reduzido, podendo levar a erros de interpretação dos resultados. O género dos indivíduos a incluir nos estudos também deveria ser controlado pois maioritariamente os participantes são do sexo feminino. O nível de IMC dos participantes também difere de estudo para estudo, havendo estudos realizados com pessoas muito obesas e outros com pessoas de IMC normal, pelo que pode haver diferenças no efeito terapêutico. É importante caracterizar bem a população em estudo para que se possa perceber exatamente o efeito da planta, tendo também em conta as características do local e do tipo de população (76).
- Apesar de existir um efeito útil no tratamento da obesidade em alguns casos, a dose e frequência ótimas ainda não foram definidas. Em alguns dos estudos os autores não justificam a dose selecionada. É importante definir qual a quantidade/dose do produto a administrar aos participantes, bem como o seu processo de preparação, forma de administração e duração do tratamento, de modo a tornar essa experiência repetível noutras situações (76).
- Nos estudos científicos de plantas medicinais é importante analisar-se quais os compostos ativos existentes na planta experimental e no produto final a ser administrado, de forma a ter em conta alterações que possam ocorrer dependendo da colheita e modo de preparação, sendo depois mais fácil o estudo do seu mecanismo de ação (76).

- A maioria dos ensaios teve apenas a duração de algumas semanas, pelo que poderá induzir em erro se o efeito pretendido for obtido apenas com uma administração crónica.
- Em alguns casos o consumo de calorias e o exercício físico foram controlados, podendo os participantes ter o seu peso diminuído devido às alterações na dieta ou no exercício físico instituídos. Uma forma de controlar esta variável, seria utilizar grupos de controlo não só para a espécie experimental e placebo, mas também grupos para o controlo do estilo de vida, podendo assim, distinguir-se se a planta tem realmente efeito na redução do peso corporal, bem como se o seu efeito é potenciado ou reduzido com alterações no estilo de vida (46).
- Foram encontrados para quase todas as plantas, estudos realizados através da aleatorização dos participantes pelos grupos, além de que muitos deles foram realizados com dupla ocultação, prevenindo viés de conhecimento. Todas as plantas apresentavam estudos controlados por placebo.

Um estudo só se torna útil se representar um consumo o mais semelhante possível à realidade dos seus utilizadores (76).

A diferença de resultados entre estudos é bem representada no caso da planta *Garcinia Cambogia*, em que alguns estudos reportam um efeito redutor de peso e outros não observaram qualquer alteração. Esta contradição também foi observada para a *Glycyrrhiza glabra*, para a *Caralluma fimbriata* e para o *Coleus forskohlii*, pelo que a diferença neste último caso observou-se entre géneros. Com base nos estudos encontrados, não se podem recomendar o seu uso como redutores de peso. Os futuros ensaios clínicos precisam ser mais rigorosos, duradouros e melhor reportados (14,35,39).

Para algumas plantas, ainda não se conhecem especificamente os mecanismos ou o mecanismo principal de ação envolvidos no efeito de redução de peso. Isto foi observado no caso da *Glycyrrhiza glabra* e na *Camellia sinensis*, respetivamente (2,18).

Para a *Caralluma fimbriata*, a dose maioritariamente escolhida foi de 500 mg, 2 vezes por dia, não tendo sido encontrada justificação para a escolha desta dose. Para muitas plantas ainda não lhes foi atribuída uma dose ótima para o seu efeito anti-obesidade, apesar de serem muito consumidas em suplementos, tanto na forma individual como combinadas com outras substâncias, como é o caso da *Camellia sinensis* (6).



O *Capsicum annuum* apresentou potencial para ser utilizado no tratamento da obesidade como inibidor do apetite e estimulador da termogênese, no entanto o número reduzido de participantes faz com que sejam necessários mais estudos para se poder tirar conclusões sobre o seu efeito. A *Cynara scolymus*, a *Ilex paraguariensis* e o *Aloe barbadensis* apresentam-se como tendo efeitos anti-obesidade e antidiabéticos. Estas espécies apresentam estudos com um número baixo de participantes, pelo que beneficiariam de mais estudos com um número superior de elementos e diferentes populações para comprovar a sua atividade e assim chegar a conclusões sobre o seu efeito (59,62). O mesmo se passa com o *Coleus forskohlii*, em que os estudos foram realizados com um número baixo de participantes e por isso não se podem tirar conclusões quanto à sua ação (39). O *Hibiscus sabdariffa* apresenta propriedades anti-obesidade, bem como efeito sobre outras alterações metabólicas associadas à doença, mas são necessários mais estudos para definir uma dose ótima e aprofundar e comprovar o conhecimento e resultados já existentes (38). O *Phaseolus vulgaris* apresenta um potencial efeito anti-obesidade. No entanto, não se podem tirar conclusões precisas devido à falta de robustez dos seus estudos (39). Também com o consumo prolongado de *Coffea canephora* foi observada uma diminuição do peso corporal, e também neste caso os dados são limitados e incompletos, não havendo estudos que comprovem algumas das ações atribuídas (51). Apenas a *Efedra sinica* é referida em vários estudos e publicações como tendo um efeito anti-obesidade marcado. No entanto, devido aos graves efeitos secundários que o seu consumo origina, o seu uso em suplementos está proibido nos Estados Unidos da América, na União Europeia, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, devendo-se evitar a sua compra através de meios não oficiais (29).

Além das falhas na credibilidade destes produtos naturais apresentados, existem muitos outros presentes em suplementos e vendidos em estabelecimentos, como por exemplo o *Ananas comosus*, para os quais não foram encontrados estudos em humanos (6). Noutros casos, foram encontrados estudos para outras plantas muito usadas em produtos anti-obesidade, como a Laranja amarga e o Guaraná, apenas em combinações com vários produtos naturais, pelo que foram excluídos por não haver comprovação da sua utilidade individual.

É importante referir que mesmo os estudos que existem e que revelam o efeito anti-obesidade de algumas plantas foram realizados em indivíduos adultos, sendo que para o tratamento da obesidade infantil deverá haver estudos que esclareçam a possibilidade do seu uso, com adaptação das doses ou frequência.

De qualquer forma, uma alimentação equilibrada e exercício físico regular são sempre as recomendações base para qualquer pessoa que pretenda reduzir o seu peso, pelo que estas duas alterações no estilo de vida não são substituíveis, segundo o nível de evidência atual, por produtos naturais. Por exemplo, pelos resultados dos estudos encontrados, observou-se que o chá verde até apresenta um maior efeito no tratamento da obesidade quando combinado com exercício físico (2,77).

Para que estes e outros produtos naturais tenham os efeitos atribuídos classificados com toda a certeza como mito ou realidade, é necessário que as investigações futuras se foquem mais em ensaios clínicos aleatorizados, controlados e com dupla ocultação, e que sigam uma metodologia em linha com as diretrizes CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Desta forma, haverá uma maior validade e aplicabilidade dos resultados dos estudos, bem como um período de intervenção mais longo e amostras populacionais adequadas. A eficácia a longo prazo, a dose mais apropriada e a segurança também devem ser consideradas na metodologia (76,78).

## **6. Conclusões**

A obesidade é uma doença crónica que tem vindo a aumentar a sua prevalência ao longo dos anos e está associada a outros problemas de saúde e complicações. Muitas pessoas recorrem aos produtos naturais para perder peso, por considerarem que apresentam menos efeitos secundários que os fármacos e porque não exigiriam tanto esforço na alteração dos hábitos de vida. O problema é que muitos deles não apresentam estudos comprovados da sua eficácia e segurança, pelo que representam um risco para a população.

Foram abordadas algumas das espécies botânicas usadas tradicionalmente por algumas populações na perda de excesso de peso e que se encontram hoje em dia à venda em suplementos alimentares. Existem vários mecanismos de ação pelos quais podem exercer o seu efeito anti-obesidade. Podem atuar através da termogénese, inibição da lipogénese, regulação da adipogénese e inibição do apetite ou aumento da saciedade. Todas as plantas abordadas, além do efeito na redução de peso, apresentavam outras características como, por exemplo, a redução da glicémia, dos parâmetros lipídicos, redução do stress oxidativo, entre outros.

Os estudos realizados para as espécies abordadas são diminutos e algumas das suas características retiram algum do seu poder de evidência. Assim, não se podem tirar

conclusões sobre o efeito destes produtos naturais utilizados na obesidade, uma vez que se pode ocorrer em erro ao generalizar para toda a população. A efreda apresenta risco superior ao benefício, pelo que não se encontra à venda em muitos países. No entanto, para as restantes plantas, ainda não se conhecem doses ótimas de efeito nem todos os seus efeitos secundários.

Dever-se-á proceder a investigações e ensaios clínicos mais robustos em animais e humanos, uma vez que de momento não há evidências científicas que se possam considerar verdadeiras para todos os casos e situações. Todas as plantas abordadas apresentam algum efeito e potencialmente poderão vir a ser usadas de forma segura para o tratamento da obesidade e das suas comorbilidades.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Conforti F, Pan MH. Natural Products in Anti-Obesity Therapy. *Molecules*. 2016;21(12):10–2.
2. Huang J, Wang Y, Xie Z, Zhou Y, Zhang Y, Wan X. The Anti-Obesity Effects of Green Tea in Human Intervention and Basic Molecular Studies. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;68(10):1075–87. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ejcn.2014.143>
3. Nutrition, Physical Activity and Obesity - Portugal [Internet]. 2013. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/243318/Portugal-WHO-Country-Profile.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/243318/Portugal-WHO-Country-Profile.pdf)
4. World Health Organization Regional Office for Europe [Internet]. [citado em 2017 Maio 1]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
5. George FHM. Avaliação Antropométrica no Adulto [Internet]. Vol. 017/2013, Orientação da Direção-Geral da Saúde. 2013. 1-9 p. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0172013-de-05122013.aspx>
6. Garcia-Alvarez A, Mila-Villarroel R, Ribas-Barba L, Egan B, Badea M, Maggi FM, et al. Usage of Plant Food Supplements (PFS) for Weight Control in Six European Countries: Results From the PlantLIBRA PFS Consumer Survey 2011-2012. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. BMC Complementary and Alternative Medicine; 2016;16(1):254. Disponível em: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1227-5>
7. Pinto DCM. A Fitoterapia no Tratamento da Obesidade [Internet]. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2013. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4164>
8. Fassina P, Scherer Adami F, Terezinha Zani V, Cristina Kasper Machado I, Garavaglia J, Terezinha Quevedo Grave M, et al. The Effect of *Garcinia cambogia* as Coadjuvant in the Weight Loss Process VIGITEL: Telephone-based Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2400–8.

9. Sun NN, Wu TY, Chau CF. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment. *Molecules*. 2016;21(10).
10. Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and Related Food Ingredients Activating Brown Fat Thermogenesis and Reducing Body Fat in Humans. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2013;24(1):71–7. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041433-201302000-00012>
11. Kaneko Y, Szallasi A. Transient Receptor Potential (TRP) Channels: A Clinical Perspective. *Br J Pharmacol*. 2014;171(10):2474–507.
12. Martel J, Ojcius DM, Chang C-J, Lin C-S, Lu C-C, Ko Y-F, et al. Anti-Obesogenic and Antidiabetic Effects of Plants and Mushrooms. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;13(3):149–60. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrendo.2016.142>
13. Misra M. Obesity Pharmacotherapy: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2013;9(1):33–54. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3584306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Simmler C, Pauli GF, Chen S-N. Phytochemistry and Biological Properties of Glabridin. *Fitoterapia*. 2013;90:160–84.
15. Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschopp O. PI3K/AKT, MAPK and AMPK Signalling: Protein Kinases in Glucose Homeostasis. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2012;14(January 2012):e1. Disponível em: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1462399411002109](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1462399411002109)
16. Gehart H, Kumpf S, Ittner A, Ricci R. MAPK Signalling in Cellular Metabolism: Stress or Wellness? *EMBO Rep* [Internet]. 2010;11(11):834–40. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2966959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Jardim Botânico UTAD [Internet]. [citado em 2017 Set 7]. Disponível em: [https://jb.utad.pt/especie/camellia\\_sinensis](https://jb.utad.pt/especie/camellia_sinensis)
18. Vermaak I, Viljoen AM, Hamman JH. Natural Products in Anti-Obesity Therapy. *Nat Prod Rep*. 2011;28:1493–533.

19. Chaudhary N, Bhardwaj J, Seo HJ, Kim MY, Shin TS, Kim JD. *Camellia sinensis* Fruit Peel Extract Inhibits Angiogenesis and Ameliorates Obesity Induced by High-Fat Diet in Rats. *J Funct Foods* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;7(1):479–86. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2014.01.008>
20. Zhang Y, Yu Y, Li X, Meguro S, Hayashi S, Katashima M, et al. Effects of Catechin-Enriched Green Tea Beverage on Visceral Fat Loss in Adults With a High Proportion of Visceral Fat: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Funct Foods*. 2012;4(1):315–22.
21. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Effects of Green Tea Supplementation on Elements, Total Antioxidants, Lipids, and Glucose Values in the Serum of Obese Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2012;149(3):315–22.
22. Plants of the World online [Internet]. [citado em 2017 Set 6]. Disponível em: <http://powo.science.kew.org/>
23. Gamboa-Gómez CI, Rocha-Guzmán NE, Moreno-Jiménez MR, Vázquez-Cabral BD, González-Laredo RF. Plants With Potential Use on Obesity and Its Complications. *EXCLI J*. 2015;14:809–31.
24. Janssens PLHR, Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Capsaicin Increases Sensation of Fullness in Energy Balance, and Decreases Desire to Eat After Dinner in Negative Energy Balance. *Appetite* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;77:44–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2014.02.018>
25. Worldherbals [Internet]. [citado em 2017 Set 7]. Disponível em: <http://worldherbals.com/en/ephedra-sinica-ma-huang-p-373>
26. Song MK, Um JY, Jang HJ, Lee BC. Beneficial Effect of Dietary *Ephedra sinica* on Obesity and Glucose Intolerance in High-Fat Diet-Fed Mice. *Exp Ther Med*. 2012;3(4):707–12.
27. Kim HJ, Park JM, Kim JA, Ko BP. Effect of Herbal *Ephedra sinica* and *Evodia rutaecarpa* on Body Composition and Resting Metabolic Rate: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial in Korean Premenopausal Women. *JAMS J Acupunct Meridian Stud* [Internet]. Korean Pharmacopuncture Institute; 2008;1(2):128–38. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2005-2901\(09\)60033-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2005-2901(09)60033-9)

28. Way III CW Van. Segredos em Nutrição: Respostas Necessárias ao Dia-a-Dia em Rounds, na Clínica, em Exames Orais e Escritos. ARTMED; 2000.
29. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Scientific Opinion on Safety Evaluation of *Ephedra* species for use in food. EFSA J [Internet]. 2013;11(11):3467. Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3467.htm>
30. LiveTrue Nutrition [Internet]. [citado em 2017 Set 7]. Disponível em: <http://livetrutrition.com/product/livetru-garcinia-cambogia-extract/>
31. Chuah LO, Ho WY, Beh BK, Yeap SK. Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (-)-HCA. Evidence-based Complement Altern Med. 2013;
32. Manenti AV. Plantas Medicinais Utilizadas No Tratamento Da Obesidade : Uma Revisão. Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC; 2010.
33. Hayamizu K, Hirakawa H, Oikawa D, Nakanishi T, Takagi T, Tachibana T, et al. Effect of *Garcinia cambogia* Extract on Serum Leptin and Insulin in Mice. Fitoterapia. 2003;74(3):267–73.
34. Sripradha R, Magadi SG. Efficacy of *Garcinia cambogia* on Body Weight, Inflammation and Glucose Tolerance in High Fat Fed Male Wistar Rats. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(2):BF01–4.
35. Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E. The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight Loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. J Obes. 2011;
36. Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Rao CVS, Dey DK, Satyanarayana S. Effects of a Natural Extract of (–)-Hydroxycitric Acid (HCA-SX) and a Combination of HCA-SX Plus Niacin-Bound Chromium and *Gymnema sylvestre* Extract on Weight Loss. Diabetes, Obes Metab A J Pharmacol Ther. 2004;6(3):171–80.
37. Environmental Weeds of Australia [Internet]. [citado em 2017 Set 7]. Disponível em: [https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/hibiscus\\_sabdariffa.htm](https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/hibiscus_sabdariffa.htm)
38. Chang H-C, Peng C-H, Yeh D-M, Kao E-S, Wang C-J. *Hibiscus sabdariffa* Extract Inhibits Obesity and Fat Accumulation, and Improves Liver Steatosis in Humans. Food Funct [Internet]. 2014;5(4):734. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3fo60495k>

39. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New Dietary Supplements for Obesity: What We Currently Know. *Curr Obes Rep* [Internet]. Current Obesity Reports; 2016;5(2):262–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0214-y>
40. Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Edible Dry Bean Consumption (*Phaseolus vulgaris* L.) Modulates Cardiovascular Risk Factors and Diet-Induced Obesity in Rats and Mice. *Br J Nutr* [Internet]. 2012;108(S1):S66–73. Disponível em: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114512000839](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114512000839)
41. Simple Health [Internet]. [citado em 2017 Set 8]. Disponível em: <http://simphealthis.com/pt/pages/1651123>
42. Armanini D, Nacamulli D, Francini-Pesenti F, Battagin G, Ragazzi E, Fiore C. Glycyrrhetic Acid, the Active Principle of Licorice, Can Reduce The Thickness of Subcutaneous Thigh Fat Through Topical Application. *Steroids*. 2005;70(8):538–42.
43. Tominaga Y, Nakagawa K, Mae T, Kitano M, Yokota S, Arai T, et al. Licorice Flavonoid Oil Reduces Total Body Fat and Visceral Fat in Overweight Subjects: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Obes Res Clin Pract*. 2009;3(3):169–78.
44. Caralluma.Center [Internet]. [citado em 2017 Set 8]. Disponível em: <https://carallumasfimbriata.com/caralluma-information/caralluma-fimbriata-adverse-effects/>
45. Arora E, Khajuria V, Tandon VR, Sharma A, Mahajan A, Gillani ZH, et al. To Evaluate Efficacy and Safety of *Caralluma fimbriata* in Overweight and Obese Patients: A Randomized, Single Blinded, Placebo Control Trial. *Perspect Clin Res*. 2015;6(1):39–44.
46. Astell KJ, Mathai ML, McAinch AJ, Stathis CG, Su XQ. A Pilot Study Investigating the Effect of *Caralluma fimbriata* Extract on the Risk Factors of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Subjects: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Complement Ther Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;21(3):180–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2013.01.004>
47. Kamalakkannan S, Rajendran R, Venkatesh R V., Clayton P, Akbarsha MA. Effect of *Caralluma fimbriata* Extract on 3T3-L1 Pre-Adipocyte Cell Division. *Food Nutr Sci* [Internet]. 2011;02(04):329–36. Disponível em:



<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=5687&#abstract>

48. Kamalakkannan S, Rajendran R, Venkatesh R V., Clayton P, Akbarsha MA. Antiobesogenic and Antiatherosclerotic Properties of *Caralluma fimbriata* Extract. J Nutr Metab. 2010;
49. Tropical Fruit Seeds [Internet]. [citado em 2017 Set 8]. Disponível em: [http://www.montosogardens.com/tropical\\_fruit\\_seeds.htm](http://www.montosogardens.com/tropical_fruit_seeds.htm)
50. Alves RC, Casal S, Oliveira B. Benefícios do Café na Saúde: Mito ou Realidade? Quim Nov. 2009;32(8):2169–80.
51. Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. The Potential Effects of Chlorogenic Acid, the Main Phenolic Components in Coffee, on Health: a Comprehensive Review of the Literature. Eur J Nutr [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2017;0(0):1–30. Disponível em: "http://dx.doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1
52. Onakpoya I, Terry R, Ernst E. The Use of Green Coffee Extract as a Weight Loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Gastroenterol Res Pract. 2011;
53. Choi BK, Park SB, Lee DR, Lee HJ, Jin YY, Yang SH, et al. Green coffee Bean Extract Improves Obesity by Decreasing Body Fat in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(7):635–43.
54. Thom E. The Effect of Chlorogenic Acid Enriched Coffee on Glucose Absorption in Healthy Volunteers and Its Effect on Body Mass When Used Long-term in Overweight and Obese People. J Int Med Res [Internet]. 2007;35(6):900–8. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000703500620>
55. Revuelta-Iniesta R, Al-Dujaili EAS. Consumption of Green Coffee Reduces Blood Pressure and Body Composition by Influencing 11 $\beta$ -HSD1 Enzyme Activity in Healthy Individuals: A Pilot Crossover Study using Green and Black Coffee. Biomed Res Int. 2014;2014(ii):482704.
56. Kotyczka C, Boettler U, Lang R, Stiebitz H, Bytof G, Lantz I, et al. Dark Roast Coffee is More Effective Than Light Roast Coffee in Reducing Body Weight, and in Restoring Red Blood Cell Vitamin E and Glutathione Concentrations in Healthy Volunteers. Mol Nutr Food Res. 2011;55(10):1582–6.
57. Royal Botanic Garden Edinburgh [Internet]. [citado em 2017 Set 8]. Disponível em:

<http://www.rbge.org.uk/>

58. Ben Salem M, Ben Abdallah Kolsi R, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, Yaich M, et al. Protective Effects of *Cynara scolymus* Leaves Extract on Metabolic Disorders and Oxidative Stress in Alloxan-Diabetic Rats. BMC Complement Altern Med [Internet]. BMC Complementary and Alternative Medicine; 2017;17(1):328. Disponível em: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1835-8>
59. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Sala P, Perna S, Riva A, et al. Metabolic Management in Overweight Subjects with Naive Impaired Fasting Glycaemia by Means of a Highly Standardized Extract From *Cynara scolymus*: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial. Phyther Res [Internet]. 2014;28(1):33–41. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.4950>
60. Campestrini S. Flora Digital do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina [Internet]. [citado em 2017 Set 8]. Disponível em: [http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open\\_sp.php?img=5965](http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open_sp.php?img=5965)
61. Kim S-Y, Oh M-R, Kim M-G, Chae H-J, Chae S-W. Anti-obesity Effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*): a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2015;15(1):338. Disponível em: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0859-1>
62. Kang Y-R, Lee H-Y, Kim J-H, Moon D-I, Seo M-Y, Park S-H, et al. Anti-Obesity and Anti-Diabetic Effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J Mice Fed a High-Fat Diet. Lab Anim Res [Internet]. 2012;28(1):23–9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3315195&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Pang J, Choi Y, Park T. *Ilex paraguariensis* Extract Ameliorates Obesity Induced by High-Fat Diet: Potential Role of AMPK in the Visceral Adipose Tissue. Arch Biochem Biophys. 2008;476(2):178–85.
64. The Hindu [Internet]. [citado em 2017 Sep 6]. Disponível em: <http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-national/tp-tamilnadu/Area-under-medicinal-crop-cultivation-increases-in-Attur/article14573245.ece>

65. Loftus HL, Astell KJ, Mathai ML, Su XQ. *Coleus forskohlii* Extract Supplementation in Conjunction With a Hypocaloric Diet Reduces the Risk Factors of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2015;7(11):9508–22.
66. Kamohara S, Noparatanawong S. A *Coleus forskohlii* Extract Improves Body Composition in Healthy Volunteers: An open-label trial. *Pers Med Universe*. 2013;2:25–7.
67. Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, et al. Effects of *Coleus forskohlii* Supplementation on Body Composition and Hematological Profiles in Mildly Overweight Women. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2005;2(2):54. Disponível em: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-2-2-54>
68. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body Composition and Hormonal Adaptations Associated with Forskolin Consumption in Overweight and Obese Men. *Obes Res* [Internet]. 2005;13(8):1335–43. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2005.162> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129715>
69. Ferreira MRJ. A Fitoterapia no Combate à Obesidade. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; 2013.
70. PubChem [Internet]. [citado em 2017 Set 10]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lophenol#section=Top>
71. PubChem [Internet]. [citado em 2017 Set 10]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12760132#section=Top>
72. Surjushe A, Vasani R, Sable DG. *Aloe vera*: A Short Review. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):163–6.
73. Hasan Fallah Huseini, Saeed Kianbakht, Reza Hajiaghache FHD. Anti-Hyperglycemic and Anti-Hypercholesterolemic Effects of *Aloe vera* Leaf Gel in Hyperlipidemic Type 2 Diabetic Patients : A Randomized Double-Blind Placebo- Controlled Clinical Trial. *Planta Med*. 2012;78:311–6.
74. Choi HC, Kim SJ, Son KY, Oh BJ, Cho BL. Metabolic Effects of *Aloe vera* Gel Complex in Obese Prediabetes and Early Non-Treated Diabetic Patients: Randomized Controlled Trial. *Nutrition* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;29(9):1110–4. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.015>

75. Ahlawat KS, Khatkar BS. Processing, Food Applications and Safety of *Aloe vera* Products: A Review. J Food Sci Technol. 2011;48(5):525–33.
76. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Recommendations for Reporting Randomized Controlled Trials of Herbal Interventions: Explanation and Elaboration. J Clin Epidemiol. 2006;59(11):1134–49.
77. Levy Y, Narotzki B, Reznick AZ. Green tea, Weight Loss and Physical Activity. Clin Nutr [Internet]. Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; 2017;36(1):315. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.001>
78. Astell KJ, Mathai ML, Su XQ. Plant Extracts With Appetite Suppressing Properties for Body Weight Control: A Systematic Review of Double Blind Randomized Controlled Clinical Trials. Complement Ther Med [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;21(4):407–16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2013.05.007>